Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

FRÜH- UND SPÄTTHROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE BEI VAGINALEN HYSTEREKTOMIEN. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ALFRED PREISNER
aus München

1978

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.A. Hirsch

FRÜH- UND SPÄTTHROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE BEI VAGINALEN HYSTEREKTOMIEN. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ALFRED PREISNER
aus München

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H.- E. Hoffmeister
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Kidess
	(Professor Dr. H.A. Hirsch)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Fischer

Gedruckt bei Hans-Joachim Köhler , Reprografischer Betrieb , 7400 Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

EINLEITUNG 1

ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN UND LITERATURÜBERBLICK 5

A) D e x t r a n e 5

1. Pharmakologie der Dextrane 5

2. Wasserbindungskapazität der Dextrane 6

3. Einfluß auf die Hämodynamik 7

4. Einfluß von Dextranen auf Blut - gerinnungsfaktoren 8

5. Wirkung auf das fibrinolytische System 8

6. Unterschiedliche Wirksamkeit der Dextrane bei Mann und Frau 9

7. Hülleffekt der Dextrane ("coating") 11

8. Differenz zwischen in vivo und in vitro Gaben von Dextran 12

9. Zusammenfassung der antithrombotischen Mechanismen der Dextrane 13

10. Untersuchungen über die Wirkung der Dextrane nach gynäkologischen Eingriffen 14

B) Bedeutung des "fibrinstabilisierenden Faktors"(F a k t o r X I I I) 16

Seite

C) Wahl der Untersuchungsmethode zur Dextranwirkung (Aggregationsmessung nach BORN) 19

D) C u m a r i n e 22

EIGENE UNTERSUCHUNGEN 24

MATERIAL UND METHODEN 24

Patientinnengut, Medikation, Zeitpunkt der Blutentnahmen, Blutentnahme 24-26

Bestimmung des Hämoglobingehaltes 27

Bestimmung des Hämatokritwertes 27

Thrombozytenzählung mit dem Coulter-Counter 28

Thrombelastographie 29

Bestimmung des Faktor XIII im Antiserum-Hemmtest 31

Bestimmung der ADP- und KOLLAGEN-induzierten Thrombozytenaggregation 33

S t a t i s t i s c h e Auswertung und Überprüfung 41

ERGEBNISSE 43

Zusammenfassung der Ergebnisse 77

Seite

DISKUSSION 79

1. Hämoglobin 79
2. Hämatokrit und Thrombozyten 79
3. Thrombozytenaggregation nach BORN 81

3.1 Vergleich mit der Literatur 81

3.2 Zeitlicher Ablauf der Aggregationshemmung durch Dextran 60 83

3.3 Untersuchung zu einem etwaigen Einfluß der Zyklusphase auf die Thrombozytenaggregation 84

3.4 Vergleich zwischen abdominalen und vaginalen Hysterektomien 85

3.5 Eignung der Aggregationsmessung als Mittel zur Überwachung einer Thromboseprophylaxe 86

4. Faktor X I I I 88

5. Klinische Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe mit Dextran 60 und Acenocoumarol. Beurteilung der Wirksamkeit. 90

6. Maßnahmen bei anaphylaktoiden Reaktionen auf Dextran 60 91

7. Schlußbetrachtung 92

Z U S A M M E N F A S S U N G 93

ANHANG 94

I) Gesamtaufstellung der Ergebnisse (Mittelwerte und Standardabweichungen) 94

II) Gesamtaufstellung der paarweisen Vergleiche (Wilcoxontest) 104

LITERATURVERZEICHNIS 121

E i n l e i t u n g

Tiefe Beinvenenthrombosen kommen postoperativ häufiger vor als vielerorts angenommen wird. So geht aus neueren Untersuchungen hervor, daß in der allgemeinen Chirurgie jeder dritte Patient in den ersten Tagen nach der Operation eine tiefe Beinvenenthrombose durchmacht (12 , 73) .

Umso dringlicher erscheint daher die Notwendigkeit einer g e n e r e l l e n Thromboseprophylaxe, die möglichst an allen drei Punkten der Virchowschen Trias der Thrombogenese angreift. Es ist demnach erforderlich, sowohl Änderungen der Zirkulation, als auch der Blutzusammenset - zung, als auch der Gefäßwand möglichst frühzeitig entgegenzuwirken (105) .

Die sogenannte Frühmobilisierung greift, wenn sie als einzige prophylaktische Maßnahme ergriffen wird, lediglich an der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Gefäßen an und ist gerade bei dem gefährdeten Personenkreis mit zu vielen Kontraindikationen behaftet.

Cumarinderivate mit Wirkung auf den zweiten Punkt der Virchowschen Trias, sind in ihrem gerinnungshemmenden Effekt unbestritten, doch treten unter der Antikoagulantienbehandlung 3-4 mal häufiger Blutungskomplikationen auf, als bei Patienten, die keine derartige Therapie erhielten (36) . So konnten sich die Cumarine als Mittel einer generellen Thromboseprophylaxe in Deutschland nicht durchsetzen. Umfragen unter deutschen Chirurgen zeigten, daß nur circa 6 % der operativen Kliniken eine generelle Throm - boseprophylaxe mit Antikoagulantien durchführen(71). Weitgesteckte Kontraindikationen, Organisationsmängel und vor allem die Angst vor Blutungskomplikationen spielen dabei eine große Rolle .

Da noch dazu nachgewiesen ist, daß die Rate an Blutungskomplikationen ansteigt, je früher man mit der Cumaringabe beginnt(103) und daß die Blutungsbereitschaft unter der Antikoagulantientherapie in den ersten 3 postoperativen Tagen am größten ist (77), vermeidet man allgemein, die Zeit während oder kurz nach der Operation mit Antikoagulantien abzudecken.

Diese Lücke in der Thromboseprophylaxe wiegt jedoch umso schwerer, da mit Hilfe des Radiofibrinogentestes aufgezeigt werden konnte, daß 50 % der Frühthrombosen ihren Ursprung bereits während oder kurz nach der Operation finden(48). Viele Autoren weisen deshalb ausdrücklich darauf hin, daß eine sinnvolle Thromboseprophylaxe bereits intraoperativ einsetzen muß(19,64,65,74).

In den letzten Jahren wurde nun versucht, diese Lücke in der Verhütung thromboembolischer Komplikationen mit Hilfe der Aggregationshemmer vom Typ der Dextrane zu schließen. Deren anti - thrombotische Wirkung wurde erstmals für Dextran 40 von Borgström 1959 beschrieben(20) und damals auf eine Verbesserung der Strömungsverhältnisse bezogen. Nach der experimentellen Bestätigung durch Eiken 1961(42) wurde 1962 erstmals die klinische Anwendung von Dextranen zur Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen veröffentlicht (70). Seither ist die Wirksamkeit der Dextrane auf dem Gebiet der Thromboseprophylaxe sowohl experimentell als auch klinisch vielerorts ge - sichert worden(25,26,27,29,30,31,34,40,43,44, 66,87) .

In der letzten Zeit wurden nun zum Teil gravierende anaphylaktoide Reaktionen auf Dextrangaben beschrieben, deren Häufigkeit zwischen 0,05 % (93) und 0,1 % (75) angegeben wird. Diese schwerwiegenden Unverträglichkeitsreaktionen haben zu einer erneuten Überprüfung der Wirkung und Indikationsstellung der Dextrane geführt.

Lüders et al. (77) bestätigten, daß Dextran 60 im Großversuch einen gleich guten Thromboseschutz vermittelt wie eine Kombination von Heparin und Marcumar. Die Zahl der Blutungskomplikationen war jedoch in der Dextrangruppe signifikant geringer als in der Antikoagulantiengruppe. Damit war die Überlegenheit der Dextrane hinsichtlich der gefürchteten Blutungskomplikationen erwiesen.

Huttunen et al. (64) zeigten, daß bereits eine einmalige intraoperative Gabe von Dextran 70 ausreicht, um die Rate an postoperativen tiefen Beinthrombosen signifikant zu senken. Bei vorhandenen Risikofaktoren wurde jedoch eine Dosissteigerung empfohlen. Auch Jansen (65) gibt eine Senkung der thromboembolischen Komplikationen um 50 % bei einer intraoperativer Gabe von 500 ml Dextran 70 an.

Bergentz (14) wies jedoch bereits darauf hin, daß seiner Meinung nach bei längerer Bettlägrigkeit die Dextrangabe nur zur Frühprophylaxe erfolgen sollte und durch eine anschließende Gabe von Cumarinen ergänzt werden sollte .

Burckhardt und Röll (28) schlugen ebenfalls vor, Aggregationshemmer vom Typ der Dextrane mit Antikoagulantien vom Cumarintyp zu kombinieren. Sie unterstrichen dabei, daß die rasch wirkenden Dextrane eine

sinnvolle Ergänzung der erst spät wirkenden Cumarine wären.

Die vorliegende Arbeit hat sich nun mit der Frage der pathophysiologischen Veränderungen der Gerinnung unter der kombinierten Thrombosepro - phylaxe mit Dextran 60 als Frühprophylacticum und Acenocoumarol (Sintrom R) als Mittel der Spätprophylaxe beschäftigt.

Hierbei wurde speziell die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch die einmalige Gabe von 500 ml Dextran 60 überprüft.

Da bisher im Bereich der Gyäkologie nur spärliche Angaben über die Veränderungen der Faktor XIII-Konzentration nach operativen Eingriffen vorliegen, wurde eine postoperative Verlaufskontrolle des Fibrinstabilisierenden Faktors (Faktor XIII) nach vaginalen Hysterektomien unter dieser kombinierten Thrombose - prophylaxe mit in die Untersuchung einbezogen. Hierbei ging es vor allem um die Frage, ob es dabei zu einem postoperativen Abfall der Plasmakonzentra - tionenkommt, wielange dieser anhält und ob dabei Wundheilungsstörungen auftreten.

Allgemeine Vorbemerkungen und Literaturüberblick

A) D e x t r a n e :

1. Pharmakologie der Dextrane

Dextrane bestehen aus einer Kette von Glukosemolekülen, die hauptsächlich durch a-1,6-glucosidische Bindungen miteinander verknüpft sind. Bei unseren Versuchen wurde das Handelspräparat MACRODEX^{R} der Firma Knoll verwendet. Dabei handelt es sich um ein Dextranlösung mit dem mittleren Molekulargewicht von 60 000. Diese Zahlenangabe ist allerdings nur ein statistischer Wert. Die Schwankungen des Molekulargewichtes bewegen sich zwischen 20 000 und 110 000 bei älteren Präparaten und zwischen 20 000 und 95 000 bei jüngeren Präparaten (5) .

Gerade der hochmolekulare Anteil ist hierbei von Bedeutung, da nachgewiesenermaßen die Rate der allergischen Reaktionen auf Dextrane mit steigendem Molekulargewicht und mit zunehmendem Verzweigungsgrad der Moleküle zunimmt (79) .

Die Ausscheidungsschwelle der Niere liegt für Dextrane bei einem Molekulargewicht von 50 000 (8) . Während also das niedermolekulare Dextran 40 die Nierenschwelle noch passieren kann und daher zum größten Teil renal eliminiert wird, erfolgt bei Dextran 60 der Abbau zu H_2O und CO_2 hauptsächlich fermentativ (52).

Nilsson et al. (87) ermittelten für Dextran 60 eine Halbwertszeit im intravasalen Raum von 8 Stunden. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung ist besonders die Arbeit von Walkley et al.(106) von Bedeutung, bei der intraoperativ 500 ml bzw. 1l Dextran 70 infundiert wurden. Dabei ergaben sich bei Patienten, die 1 l erhielten, erst nach 3 - 5 Tagen wieder präoperative Volumina, bei Patienten, die wie in unserer Untersuchung 500 ml verabreicht bekamen, war dies bereits nach 1 - 2 Tagen der Fall.

2. Wasserbindungskapazität der Dextrane

Dextrankolloide besitzen ein stark ausgeprägtes Wasserbindungsvermögen, das mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. So ermittelten einige Autoren, daß 1 g Dextran 60 ungefähr 20 - 25 ml Wasser binden kann (60 , 107) .

Aufgrund des höheren kolloidosmotischen Druckes bewirken die Dextranlösungen einen Einstrom von Gewebswasser in die Blutbahn, so daß das intravasale Volumen stärker ansteigt als der infundierten Flüssigkeitsmenge entsprechen würde. Dies konnte experimentell im Tierversuch bestätigt werden(80), wobei sich dieser Volumeneffekt in den ersten Stunden nach der Infusion am stärksten bemerkbar macht und aufgrund der geringeren renalen Ausscheidung bei Dextran 60 länger anhält als bei Dextran 40 .

3. Einfluß auf die Hämodynamik

Infolge der beschriebenen Zunahme des intravasalen Volumens kommt es nach Infusion von Dextran60 zu einer Steigerung des venösen Rückflusses und zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens(53) .

Obwohl die Dextranlösung eine höhere Viskosität besitzt als das Plasma,bewirkt sie durch die bereits erwähnte hohe Wasserbindungskapazität eine Senkung der Blutviskosität und des Hämatokrits(7 , 53 , 97) .Dies ist in der postoperativen Phase umso bedeutender,da nachgewiesen ist,daß bei längerer Bettlägrigkeit die Blutströmungsgeschwindigkeit in den Beinvenen erheblich reduziert ist (110 , 82) .

Die Aussage von Matis et al.(82),daß eine Hypozirkulation gleichbedeutend sei mit einer potentiellen Hyperkoagubilität,wurde bestätigt,als gezeigt werden konnte,daß alleine schon bei längerer Bettlägrigkeit ohne vorausgegangene Operation die Thrombosefrequenz signifikant erhöht war (101) .

In diesem ersten Punkt der Virchowschen Trias (105) greifen die Dextrane therapeutisch ein und bewirken infolge der verbesserten Hämodynamik eine erhebliche Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit und der Mikrozirkulation(76) .

4. Einfluß von Dextranen auf Blutgerinnungsfaktoren

Eichler et al.(41) konnten an 24 freiwilligen Versuchspersonen nachweisen, daß nach Dextraninfusionen die Faktoren V, VIII und IX reduziert sind.

Neuhof et al. (86) berichteten von einem Abfall der Faktoren II, V und von Fibrinogen, den sie durch einen isovolämischen Blutaustausch mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln bei Kaninchen erzeugten. Sie wiesen aber gleichzeitig darauf hin, daß die beobachtete Veränderung der Gerinnungsfaktoren wohl als Folge der Hämodilution anzusehen ist und daß der Abfall innerhalb der Streubreite der gleichzeitigen Hämatokritsenkung bleibt.

Von Bedeutung für das Verständnis des Eingreifens der Dextrane in den Gerinnungsmechanismus scheint jedoch die Untersuchung von Ewald et al.(46) zu sein. Dort wurde aufgezeigt, daß Dextrane die Freisetzung des Plättchenfaktors 3 aus den Thrombozyten hemmen. Damit wird das Augenmerk der Dextranwirkung mehr auf die Funktionseinschränkung der Thrombozyten gelenkt.

5. Wirkung auf das fibrinolytische System

Fischer und Wimmer (47) berichteten über eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Dextranlösungen. Dies wurde deutlich in einer Abnahme der Euglobolinlysezeit und einer Zunahme der Uro - kinaseausscheidung im Urin.

6. Unterschiedliche Wirksamkeit der Dextrane bei Mann und Frau :

Aus Gründen der Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten scheint es von Bedeutung zu sein, ob die Untersuchungen über die antithrombotische Wirkung der Dextrane bei vorwiegend weiblichen oder bei vorwiegend männlichen Kollektiven durchgeführt wurden. Einige Autoren gaben Hinweise auf eine etwaige geschlechterabhängige Wirkung der Dextrane (12 , 54 , 56) .

Becker und Schampi (12) untersuchten Patienten der allgemeinen Chirurgie, die eine Dextran 70 Behandlung erhielten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Sie stellten dabei fest, daß in der Dextrangruppe rund ein Drittel der Thromben, die kurz nach der Operation phlebographisch festgestellt wurden, nach einer Kontrollphlebographie 2 Wochen später nicht mehr vorhanden waren. Hervorstechend war dabei, daß diese erhöhte Lysierbarkeit der unter Anwesenheit von Dextran gebildeten Thromben besonders bei Frauen ausgeprägt war. Bei ihnen lösten sich mehr Gerinnsel auf.

Gruber et al. (54 , 56) kamen 1975 in einer Untersuchung zu dem Schluß, daß offensichtlich Dextrane bei Frauen eine bessere Wirksamkeit entfalten, während Heparin anscheinend bei Männern bessere Ergebnisse zeigt.

Eine Erklärungsmöglichkeit dieser Unterschiede bei den verschiedenen Geschlechtern scheint die Arbeit von Muzaffar et al. (85) zu geben. Dort wird auf eine veränderte Struktur der Gerinnsel hingewiesen, die unter der Anwesenheit von Dextran gebildet werden. Dextrane bewirken anscheinend die Bildung eines grobmaschigen, lockeren Fibrinnetzes, das eine geringere mechanische Stabilität aufweist als normales Fibrin und damit leichter vom körpereigenen fibrinolytischen System aufgelöst werden kann.

Auch die Arbeiten von Aberg et al. (1 , 2) weisen darauf hin, daß die Lysierbarkeit von künstlichen Thromben, die aus dem Blut von Patienten gewonnen wurden, die intraoperativ 500 ml Dextran 70 erhielten, signifikant erhöht war.

Die Untersuchung von Becker und Schampi (12), die vorher bereits zitiert wurde, scheint darauf hinzuweisen, daß möglicherweise bei Frauen das körpereigene fibrinolytische System eine größere Aktivität zeigt als bei Männern, so daß die lockeren Fibrinnetze, die unter Dextraneinwirkung gebildet werden , besonders gut aufgelöst werden können.

Aus diesen Berichten ergibt sich die besondere Bedeutung der Dextrane für den Bereich der Gynäkologie.

7. Hülleffekt der Dextrane (" coating ")

Einer der wesentlichsten Gesichtspunkte der Dextranwirkung ist das sogenannte "coating". Rothman et al. (94) konnten nachweisen, daß sich C^{14}- Dextran an der Oberfläche menschlicher Thrombozyten anreichert und dort einen mono - molekularen Film bildet. Dies wurde durch die Beobachtungen von Bloom et al. (16) ergänzt, die beschrieben, daß auch an der Intima der Gefäße C^{14}- Dextranmoleküle angelagert werden und diese mit einem Film überzogen wird.

Durch diesen Hülleffekt an Thrombozyten und Intima wird das positive Potential neutralisiert, das an der Stelle einer Intimaläsion entsteht. Somit ist die Adhäsionsneigung der Thrombozyten an dieser Verletzungsstelle reduziert (16) .

Die Adsorption von Dextranmolekülen vermindert aber auch die Aggregationsneigung der Thrombozyten untereinander. Dies konnte durch die Versuche von Arfors et al. (7) aufgezeigt werden, die intravitalmikroskopisch am Kaninchenohr nachweisen konnten, daß Thrombozyten nach Gabe von Dextran 70 signifikant weniger im Bereich eines Endotheltraumas aggregieren, das sie künstlich mit Hilfe eines Biolasers am Kaninchenohr gesetzt hatten. Die maximale Wirkung erzielten sie zwei Stunden nach Ende der Infusion. Einen Verdünnungseffekt schlossen sie durch eine paralell untersuchte Kontrollgruppe aus, die Albumin erhielt.

8. Differenz zwischen in vivo und in vitro Gaben von Dextran

Vergleicht man experimentelle Untersuchungen im Bereich der Dextranforschung, so muß man beachten, ob die Zugabe der Dextrane in vivo oder in vitro erfolgte. Weiss (108) zeigte, daß Dextran 40 und Dextran 70 zwar in vitro gleiche Wirksamkeit zeigten, nicht jedoch wenn die Zugabe bereits in vivo vorgenommen wurde.

Bygdeman (29) berichtete zusammen mit Johnsen (32) von einem starken Abfall der Aggregationsneigung der Thrombozyten wenn die Dextrane in vivo verabreicht wurden, konnte aber bei in vitro Gabe keinen derartigen Effekt verzeichnen.

Aberg et al. (1 , 2) bestätigten schließlich, daß bei in vitro Gaben viel höhere Dosen nötig sind, um die Lysierbarkeit der Thromben durch Dextrane zu erhöhen.

9. Zusammenfassung der antithromotischen Mechanismen der Dextrane

Faßt man das bisher Beschriebene zusammen, so ergeben sich folgende Wirkungsmechanismen , die heute für die antithrombotische Wirkung der Dextrane verantwortlich gemacht werden.Die Literatur wurde bei dem jeweiligen Kapitel zitiert.

1) Viskositätsänderung des Plasmas (aufgrund des kolloidosmotischen Druckes und der hohen Wasserbindungskapazität)

2) Senkung der Konzentration einiger Gerinnungsfaktoren infolge Hämodilution

3) Hemmung der Freisetzung von Plättchenfaktor 3 aus den Thrombozyten

4) Hülleffekt (" coating "),dadurch Verminderung der Adhäsionsneigung und der Aggregationstendenz

5) Zunahme des venösen Rückflusses und des Herzzeitvolumens.Zusätzlich eine verbesserte Mikrozirkulation und Gewebsperfusion.

6) Aktivierung des fibrinolytischen Systems

7) Bildung von lockeren,leicht lysierbaren Fibringerinnsel bei Anwesenheit von Dextranen.

Aus der Aufstellung der Wirkungsmechanismen geht hervor, daß Dextrane an allen drei Punkten der Virchowschen Trias angreifen. Sowohl die Gefäßwand (Nr.4 "coating"), als auch die Blutströmung (Nr.1 und 5), als auch die Zusammensetzung des Gefäßinhaltes (Nr.2,3, 6 und 7) werden günstig beeinflußt.

10. Untersuchungen über die Wirkung der Dextrane nach gynäkologischen Eingriffen.

Aufgrund der bereits erwähnten geschlechtsspezifischen Wirkungen der Dextrane erscheint es sinnvoll und notwendig auf einige Veröffentlichungen im Bereich der Gynäkologie besonders hinzuweisen.

Lambie et al. (74) wiesen die deutliche thromboseverhütende Wirkung der Dextrane auch im Bereich der Gynäkologie nach. Im Vergleich mit einem Cumarinderivat (Warfarin) ermittelten sie eine Überlegenheit der Dextrangaben, wenn die Cumarinprophylaxe erst 36 Stunden nach der Operation einsetzte. So entwickelten in der Cumaringruppe 12 von 40 Patientinnen eine tiefe Beinvenenthrombose, in der Dextrangruppe jedoch nur 4 von 40 .

Bonnar und Walsh (19) berichteten 1972 von einer Senkung der Thromboserate bei Patientinnen, die mit Dextran 70 behandelt wurden, auf 0,8 % gegenüber 10,7 % einer unbehandelten Kontrollgruppe .

Ardelt et al. (6) beschrieben 1974 die gleich gute Wirksamkeit einer Macrodex^{R}-Colfarit^{R}-Behandlung im Vergleich zu einer Heparin- bzw. Cumarinprophylaxe. Doch wiesen sie darauf hin, daß bei gleich niedriger Embolierate(2,1 % gegenüber 1,8 %) die Rate an Blutungskomplikationen in der Gruppe der Aggregationshemmer deutlich geringer war.

Hohlweg-Majert und Stosiek (62) sprechen den Dextranen eine eindeutige Verminderung der Aggregationsneigung zu, die sich besonders in der Herabsetzung der Aggregationsgeschwindigkeit manifestierte.

McCarthy et al. (83) konnten zwischen der Wirksamkeit einer low-dose-Heparingabe und einer Dextran 70-Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen keinen signifikanten Unterschied ermitteln, betonten jedoch die einfachere Anwendungsweise der Dextrane. Dabei betrug die Thromboserate in der Heparingruppe 10,9 % gegenüber 16,2 % in der Dextrangruppe. Statistisch ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Demnach ist die Wirksamkeit der Dextrane im Bereich der Gynäkologie vielerorts bestätigt worden.

B) Bedeutung des "fibrinstabilisierenden Faktors"(Faktor XIII)

In der letzten Phase der Blutgerinnung werden die Fibrinmoleküle peptidartig mit - einander verknüpft,nachdem sie zuvor nur locker durch Wasserstoffbrücken miteinander verbunden waren.An dieser stabilen Vernetzung hat der sogenannte "fibrinstabilisierende Faktor" (Faktor XIII,Laki-Lorand-Faktor) wesentlichen Anteil.Hierbei ließen sich sowohl ein Plasma-Faktor,als auch ein Thrombozytenfaktor isolieren,die nicht identisch sind (17).In der vorliegenden Untersuchung wird nur der Plasmafaktor berücksichtigt.Dieses Glycoprotein übt die enzymatische Aktivität einer Transglutaminase aus und verfestigt das zuvor lockere Maschenwerk zu einem festen,dreidimensionalen Fibringerüst,das nun in Harnstoff unlöslich ist(38).

Infolge dieser enzymatischen Vernetzung der Fibrinmoleküle kommt es zu einer mechanischen Verfestigung der Gerinnselstruktur und zu einer stabilen Verbindung der Fibrineinheiten.Die Folge ist eine Stabilisierung gegen fibrinolytische Einflüsse.

Die Bedeutung des fibrinstabilisierenden Faktors für die Hämostase wurde deutlich,als Duckert (39) 1960 den ersten Patienten mit

angeborenem Mangel an Faktor XIII beschrieb. Es zeigte sich, daß homozygote Träger dieses Enzymdefektes offensichtlich zu Spontanblutungen und hämorrhagischen Diathesen neigen.

Bei den erworbenen Mangelzuständen an Faktor XIII sind neben den akuten Leukämien (88 , 91) vor allem chirurgische Eingriffe als auslösender Faktor in Betracht zu ziehen. So wurde von Becker et al. (13) und auch von Hosenfeld et al. (63) darauf hingewiesen, daß es nach Operationen zu einer Verringerung des Faktor XIII-Spiegels kommt.

Fürstenberg et al. (49) konnten bestätigen, daß Operationen einen Abfall von Faktor XIII induzieren und verwiesen darauf, daß eine postoperative Substitution durch Faktor XIII-Konzentrat zu einer signifikanten Verminderung der Wundheilungsstörungen führt.

Dieser bedeutsame Zusammenhang zwischen Faktor XIII und Wundheilung war schon 1961 von Beck et al. (11) aufgezeigt worden. Es wurde damals nachgewiesen, daß Faktor XIII für das Wachstum der Fibroblasten notwendig ist. Thies et al. (104) fanden eine Korrelation zwischen Faktor XIII-Mangel und Wundheilungstörungen. Sie wiesen bei laparotomierten Patienten mit postoperativen Platzbäuchen fast

ausnahmslos einen erniedrigten Faktor XIII - Spiegel nach und unterstrichen die Bedeutung dieses Enzyms für die Wundheilung.

Schließlich berichteten Gierhake und seine Mitarbeiter (50 , 51),daß in ihren Unter - suchungen die Rate an postoperativen Wund - heilungsstörungen signifikant umso mehr erhöht war,desto niedriger die Faktor XIII-Konzentra- tion war.

Nachdem die Bedeutung des fibrinstabilisie- renden Faktors für die Wundheilung und die Hämostase vielfach erwiesen wurde (11,15,50, 51,81,104),war es in der vorliegenden Unter- suchung von Interesse,wie sich die Faktor XIII-Plasmakonzentration unter der beschriebenen Thromboseprophylaxe verhält.Da uns noch dazu Untersuchungen zum postoperativen Verhalten des Faktor XIII nach gynäkologischen Operationen nicht bekannt sind,erschien es uns als logische Konsequenz,die Beeinflussung des fibrinstabili- sierenden Faktors bei dieser Art der kombi - nierten Thromboseprophylaxe und bei gynäkologischen Eingriffen mit in die Untersuchung einzubeziehen.

C) Wahl der Untersuchungsmethode zur Dextran - wirkung (Aggregationsmessung nach B O R N (21,22))

Es wäre möglich, die Anzahl der klinisch diagnostizierbaren Thromboembolie fälle als M aß für die Wirksamkeit einer Thrombose - prophylaxe heranzuziehen. Doch ist diese Wahl der Erfolgskontrolle mit großen Nachteilen behaftet, da ein großer Teil der thromboembolischen Komplikationen symptomlos und klinisch stumm ab - läuft. So wies H.J. Krzywanek (73) im Juni 1974 auf einem Symposium in Kitzbühel darauf hin, daß die Diagnose der oberflächlichen Thrombophlebitis wohl keine Schwierigkeiten bereitet, wohingegen die tiefen Beinvenenthrombosen, von denen ernste Embolien ausgehen können, ein echtes klinisches Problem darstellen.

Oft wurde schon eine Thrombose fälschlicherweise diagnostiziert, die sich dann phlebographisch keineswegs sichern ließ. So berichtete H.E. Schmitt (98), daß bei 626 Patienten, die in Basel mit der Diagnose einer tiefen Bein - venenthrombose eingeliefert wurden, die Diagnose bei 124 Patienten nicht bestätigt werden konnte. Das entspricht einem Anteil von rund 26 % an falsch positiven Diagnosen.

Das Hauptproblem hierbei liegt vor allem in der Subjektivität der klinischen Symptome, die nicht quantitativ erfaßbar sind.

Die beliebte Radiofibrinogenmethode ist ebenso wie die Phlebographie zwar eine genaue, doch aber auch eine aufwendige und den Patienten belastende Methode. Ein Verlaufskontrolle mit nahezu täglicher Untersuchung wäre aufgrund der unzumutbaren Beeinträchtigung der Patienten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht durchführbar gewesen.

Darüberhinaus lassen die Methoden keine Aussage über die Festigkeit des Thrombus zu, sondern liefern lediglich eine ja-nein Aussage ohne mögliche Abstufungen. Diese Methoden schieden deshalb für diese Untersuchung aus.

Ein brauchbarer Parameter zur Bestimmung der Thromboseneigung scheint hingegen in diesem Rahmen die Thrombozytenaggregation nach B O R N zu sein (21,22). Bereits geringe Änderungen der Aggregationsneigung der Plättchen lassen sich graphisch darstellen. Im Gegensatz zu den zwei vorhergenannten Methoden ermöglicht die Aggregationsmessung auch die Beschreibung von Schwankungen und Veränderungen der Aggregationsneigung und darüberhinaus noch dazu eine Aussage über die Festigkeit der entstandenen Aggregate. Eine Verlaufskontrolle über mehrere Tage ist in kurzen Abständen möglich und bringt als einzige Belastung für den Patienten eine Blutabnahme mit sich.

Da von den Cumarinen keine aggregationshemmenden Einflüsse bekannt sind, erlaubt die Messung der Thrombozytenaggregation eine spezifische Überprüfung der Dextranwirkung.

In der Literatur wurden immer wieder verschiedene Substanzen zur Induktion der Thrombozytenaggregation beschrieben. Aus diesem Grunde wurden in der vorliegenden Arbeit 3 Versuchsansätze mit verscheidenen Starterlösungen und Konzentrationen angesetzt. Es war dabei die Absicht leitend, diejenige Methode zu ermitteln, die bei der Überprüfung der Aggregationsneigung die optimalen Ergebnisse erbringt.

D) Cumarine

Cumarinderivate sind kompetitive Inhibitoren von Vitamin K. Sie konkurrieren mit diesem Koferment und blockieren somit die Synthese der Gerinnungsfaktoren II,VII,IX und X in der Leber (24 , 35 , 61) .Da die in der Blutbahn befindlichen Faktoren erst verbraucht werden müssen,wird die Wirkung der Cumarine erst nach einer Latenzzeit sichtbar.Aufgrund der Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber wirken die Cumarine nur in vivo,nicht jedoch nach in vitro Zugabe.Da Cumarine die Placentarschranke passieren,sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert (78) .

Neben der Nachbehandlung des akuten Myocardinfarktes (37,109) liegt die größte Bedeutung der Cumarine in der Senkung der postoperativen Thromboserate.Auf diesem Gebiet ist ihre therapeutische Wirkung bereits vielerorts nachgewiesen (3 , 57 , 95 , 96 , 100 , 102) .

Die Wirksamkeit der Cumarine in der postoperativen Thromboseprophylaxe wurde besonders eindrucksvoll von Dick et al. (36) bestätigt, die bei einem Krankengut von über 10 000 Patienten die thromboembolische Komplikationsrate auf 1/6 im Vergleich zu unbehandelten Patienten senken konnten.Dafür stieg jedoch die Zahl der Blutungskomplikationen in der Antikoagulantiengruppe auf das 3 - 4 fache an.

Lüders et al. (77) sehen sogar Blutungskomplikationen bei oralen Antikoagulantien als typische und unvermeidbare Nebenwirkung an, die an Häufigkeit zunimmt, je früher mit der Antikoagulantiengabe begonnen wird. Dabei wird auch auf die Schwierigkeit der exakten Cumarineinstellung hingewiesen. In der Tat erfordert die Gabe von oralen Antikoagulantien eine häufige Kontrolle und sorgfältige Überwachung, die nicht überall möglich ist (90) .

Neben den Blutungskomplikationen und den nötigen labortechnischen Voraussetzungen begrenzen vor allem die weitgesteckten Kontraindikationen den Einsatz von Cumarinen(23,36).

Wie bereits in der Einleitung der vorliegenden Arbeit erwähnt wurde, sind vor allem die Frühthrombosen mit der üblichen Antikoagulantientherapie nicht zu verhindern. Deshalb wurde in dieser Untersuchung Dextran 60 als Mittel der Frühprophylaxe eingesetzt und durch eine nachfolgende Cumaringabe ergänzt. Obwohl Jürgens(67) vorschlägt, bei vaginalen Operationen nicht vor dem 4. bis 5. postoperativen Tag mit der Cumarin - gabe zu beginnen wurde hierbei bereits am 2. postoperativen Tag mit der Antikoagulantiengabe eingesetzt.

Bei dieser kombinierten Früh- und Spätprophylaxe wurde Acenocumarol(Sintrom^{R}) verwendet, das sich durch gute Steuerbarkeit bei geringer Kumulationsneigung auszeichnet. Die Dosierung orientierte sich an der Bestimmung des jeweiligen Quickwertes, wobei ein Quick von 25 % angestrebt wurde.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

Patientinnengut :

Untersucht wurden insgesamt 25 Patientinnen, bei denen v a g i n a l e Hysterektomien mit vorderer und hinterer Plastik durchgeführt wurden. Um eventuelle Einflüsse der Zyklusphase auf die Aggregationsneigung auszuschließen, wurden die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt :

1) 8 Pat. in der Proliferationsphase
   (durchschn. am 10.Zyklustag, ± 3)
2) 9 Pat. in der Sekretionsphase
   (durchschn. am 24.Zyklustag, ± 4)
3) 8 Pat. nach der Menopause (Postmenopause)

Carcinompatientinnen wurden dabei ausdrücklich ausgeschlossen .Der Gruppeneinteilung lag weitgehend der histologische Befund zugrunde.

Bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von 125 Minuten (s= 24,4 Min), betrug der Blutverlust im Sauger durchschnittlich 361 ml(s= 259ml).

Medikation :

Jede Patientin erhielt i n t r a o p e r a t i v 500 ml Macrodex^{R} 6% (mit Zusatz von 0,9% NaCl) der Firma Knoll.

Ab dem 2.postoperativen Tag bekamen die Patientinnen 3 Tabletten des Cumarinderivates Sintrom^{R} (Acenocumarol) der Firma Geigy .Anhand des Quick - wertes wurde dann individuell weiterdosiert,wobei ein Quickwert von 25 % angestrebt wurde.

Zeitpunkt der Blutentnahmen :

Die Blutentnahmen erfolgten nach einem festen Schema (siehe Abb. 1).Der praeoperative Wert diente als Ausgangswert.2 Stunden nach der Operation er - folgte die nächste Entnahme(2h-Wert),alle weiteren am Tag nach der Operation(=2.Tag),am 3.,5. u.8.Tag nach der Operation.Die Abnahmen wurden stets v o r den Mahlzeiten vorgenommen.

Schema der Blutentnahme

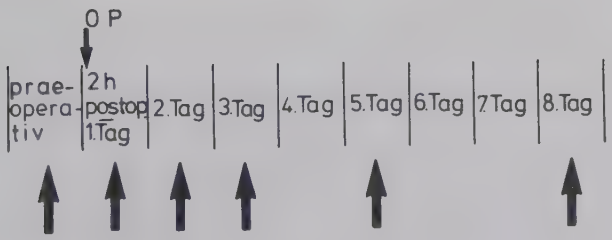


Abb. 1

Blutentnahme :

Die Blutentnahme erfolgte durch Punktion einer Cubital- oder Handrückenvene,wobei die Stauzeit auf ein Minimum beschränkt wurde. Stets wurden innenpolierte Kanülen der Größe Nr.I verwendet.Die ersten 2 ml wurden verworfen,um die Störwirkung der bei der Punktion freigesetzten Gewebsthrombokinase zu vermeiden.Beim Auffangen des Blutes in Plastikspritzen der Größen 10 ml und 2 ml wurde strengstens darauf geachtet,Schaum- und Blasenbildung zu vermeiden.

Insgesamt wurden bei jeder Punktion 22 ml Blut entnommen.Davon wurden verwendet:

10 ml Zitratblut (1:10) für die Thrombozytenaggregation nach BORN. (3,8 % Na-Zitratlösung,Behring)

10 ml Zitratblut (1:10) für die Bestimmung des fibrinstabilisierenden Faktors (Faktor XIII)

ca. 1,7ml EDTA-Blut für die Bestimmung von

a) Hämoglobin
b) Hämatokrit
c) Thrombozytenzahl

ca. 0,3ml Vollblut für das Thrombelastogramm(TEG)

Bestimmung des Hämoglobingehaltes nach der Cyanohämoglobinmethode (92)

Mit Hilfe einer Hämoglobinpipette werden 20 Mikroliter Blut luftblasenfrei aufgezogen und in 5 ml Transformationslösung gegeben. Das darin enthaltene Kalium-Ferricyanid und das ebenfalls enthaltene Kaliumcyanid bewirken die Umwandlung des Hämoglobins in das stabile Cyanhämiglobin. Das Gemisch wird 5 Minuten bei Zimmertemperatur gelagert. Anschließend bestimmt man die Extinction des Gemisches gegen 5 ml der Transformationslösung als Leerwert. Die photometrische Bestimmung erfolgt bei 546 nm mit Hilfe eines Spektralphotometers der Firma Eppendorf. Im Vergleich des Meßwertes mit der Eichkurve läßt sich dann der Gehalt an Hämoglobin bestimmen. Die Angabe erolgt in g % .

Bestimmung des Hämatokritwertes (92)

Mit einer Hämatokritkapillare saugt man eine geringe Menge EDTA-Blut auf. Danach wird die Kapillare an einem Ende mit einem Kitt verschlossen und 5 Minuten bei ca 15 000 g zentrifugiert. Mit Hilfe eines Eichlineals läßt sich der Hämatokritwert bestimmen.
Die Angabe erfolgt in % .

Thrombozytenzählung mit dem Coulter-Counter

In speziellen flexiblen Plastikröhrchen läßt man etwa 0,2 ml EDTA-Blut spontan sedimentieren. Das überstehende Plasma zieht man in einer eigens dafür vorgesehenen Kapillare auf und suspendiert diese Menge in 10 ml einer vorbereiteten Elektrolytlösung.

Bei dem verwendeten Modell der Firma Coulter-Electronics erfolgt die Thrombozytenzählung elektronisch und man kann den bestimmten Wert als Digitalanzeige ablesen. Die automatische Berechnung der Plättchenzahl pro mm^3 erfolgt unter Berücksichtigung des Hämatokritwertes auf Tastendruck.

Thrombelastographie nach HARTERT (58).

Prinzip und Ausführung:

Die Thrombelastographie nach HARTERT (58) ist ein Globaltest der Gerinnung, d.h. er umfaßt alle Phasen der Gerinnung.

Dazu füllt man eine kleine Stahlküvette mit etwa 0,3ml Nativblut. Die Küvette sitzt auf einem vorgewärmten Sockel(37°C), der mit Hilfe eines kleinen Motors um einen Winkel von 4°45" und einer Periodendauer von 9" um die eigene Achse bewegt wird. Ein Stahlzylinder, der von oben in die blutgefüllte Küvette hineinragt, wird solange nicht bewegt, wie das Blut flüssig ist. Bei einsetzender Gerinnung wird die Bewegung der Küvette auf diesen freihängenden Stempel übertragen. Ein Spiegel, der mit dem Stempel in Verbindung steht, lenkt entsprechend den Stempelbewegungen einen Lichtstrahl auf einen lichtempfindlichen Film ab und überträgt somit die Stempelbewegungen auf diesen Film.

Die Gerinnungsvorgänge werden dabei während einer Zeit von 2 Stunden verfolgt. Eine Abdeckung der Küvette mit Paraffin schützt währenddessen das Blut gegen Austrocknung.

Beurteilung des Thrombelastogramms :

Bei den folgenden Untersuchungen werden zwei Parameter des Thrombelastogramms untersucht:

1.Reaktionszeit (r - Wert) : Zeitdauer zwischen der Blutentnahme und dem ersten Ausschlag des Zeigers um 1 mm.(in Sekunden)

2.Maximale Amplitude (Ma - Wert) : Weitester Abstand beider Kurvenschenkel,gemessen in mm .

Bestimmung des Faktor XIII im Antiserum-Hemmtest nach Bohn und Haupt (18)

Zur Bestimmung diente Zitratplasma, das aus 10 ml Venenblut gewonnen wurde und mit 0,1 ml eines Proteinaseninhibitors versetzt wurde. Bis zur Durchführung der Untersuchung wurde das Plasma etwa 2 Monate tiefgefroren gelagert.

Die Bestimmung erfolgt im Antiserum- Hemmtest nach Bohn und Haupt (18). Die Reagentien wurden dem " Gerinnungsfaktor XIII - Testbesteck " der Behringwerke entnommen.

Bei der Durchführung dieses Testes werden zunächst in 11 Reagenzgläser jeweils 0,2 ml des aufgetauten Zitratplasmas pipettiert und mit 0,1 ml einer Verdünnungsreihe eines spezifischen Anti-Faktor XIII-Serums vom Kaninchen versetzt. Dabei ordnet man die Gläser nach steigender Verdünnung.

Nach 30 Minuten Inkubationszeit bei 25°C wird die Gerinnung durch einen Zusatz von 0,1 ml Thrombin-$CaCl_2$-Lösung gestartet und zur vollständigen Gerinnung 60 Minuten abgewartet.

Danach gibt man in jedes Reagenzglas 0,3ml Monochloressigsäure (0,1%), verschließt die Röhrchen und kippt diese alle 10 Minuten um.

Nach 90 Minuten wird überprüft, bei welcher Verdünnung des Anti-FaktorXIII-Serums das Gerinnsel

noch durch die Monochloressigsäure gelöst wurde. Mit Hilfe einer Vergleichstabelle läßt sich jedem Glas der Verdünnungsreihe eine bestimmte Plasmakonzentration des Faktor XIII zuordnen.

Die Angabe des Faktor XIII erfolgt in % der Norm, wobei sich der Bereich von 70%-120% noch als Normalbereich eingebürgert hat.

Bestimmung der ADP- und KOLLAGEN-induzierten Thrombozytenaggregation nach BORN (21,22)

Prinzip:

Bei der Methodik nach Born (21,22) wird die Aggregation der Thrombozyten durch die Zugabe von ADP in den verschiedenen Konzentrationen(2µmol, 4µmol) und durch Kollagen(20µg) induziert.Je nach Aggregationsneigung werden daraufhin Aggregate verschiedener Festigkeit und Größe gebildet .Diese lassen sich photometrisch als Transmissionsänderung erfassen.

Um konstante Bedingungen zu erhalten wird die Meßküvette ständig bei 35°C gehalten und die Zahl der Thrombozyten stets auf 220 000/mm^3 eingestellt.

Ein zugesetzter Magnetrührer trägt zur gleichmäßigen Verteilung des zugegebenen Startermittels bei und bewirkt in der Phase der Desaggregation die Zerschlagung lockerer und reversibler Aggregate. Damit erlaubt dieser Test auch eine Aussage über die Festigkeit der Aggregate.

Die während der Aggregations- und Desaggregationsphase auftretenden Änderungen der optischen Dichte werden als Transmissionsänderung erfaßt und graphisch dargestellt.

Verwendete Geräte:

1) Payton Dual Channel Aggregation Module
S 1238 der Firma Payton, Scarborough, Canada

2) Zweifach-Potentiometerschreiber
Servoger - 2S der Firma Metrawatt, Nürnberg

Herstellung der Reaktionssuspension und der ADP- und Kollagenlösungen (siehe die graphische Darstellung Seite 36)

1. Herstellung der Thrombozytenlösung

10 ml Zitratblut(1:10) werden unter den vorgenannten Bedingungen abgenommen und zentrifugiert (100g, 10Min.). Der dabei entstehende Überstand wird als PRP(= plättchenreiches Plasma) abgehoben.

Der verbleibende Rest wird 20 Min. bei 3000 g zentrifugiert. Der resultierende Überstand dient als PPP (=plättchenarmes Plasma), das praktisch zellfrei ist.

Durch Mischen von PRP und PPP wird eine konstante Zahl von 220 000 Thrombozyten/mm^3 eingestellt. Dazu wird vorher die Plättchenzahl im PRP mit dem Coulter-Counter gezählt und anhand einer Verdünnungstabelle das Mischungsverhältnis von PPP und PRP bestimmt.

Die Gesamtmenge des PRP-PPP-Gemisches betrug stets 0,9 ml und enthielt 220 000 Thromb./mm^3. Diese Mischung diente als Ausgangslösung der Aggregationsinduktion.

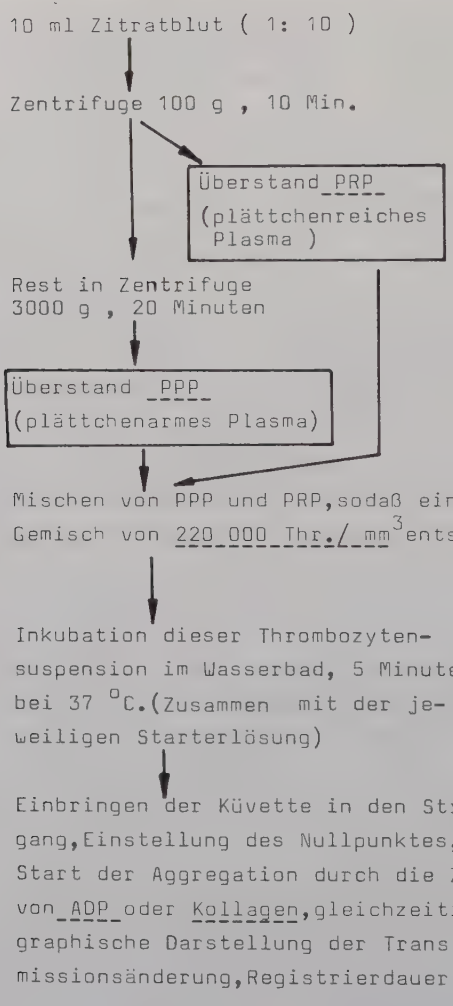
2) Herstellung der ADP-Starterlösung

Die eingefrorene Stammlösung von 800 µmolADP/ml wird aufgetaut und mit Trispuffer verdünnt. Dabei wird in zwei Röhrchen die Verdünnung so gewählt, daß einmal eine Lösung entsteht, die 2 µmol ADP/ml enthält und daneben eine Lösung, die 4 µmol ADP/ml enthält.

3) Herstellung der Kollagenlösung

Aus einer Kollagenstammlösung (Kollagenreagens Horm der Firma Hormonchemie München) wird durch Zugabe eines SKF-Puffers eine Lösung hergestellt, die pro ml 20 µg Kollagen enthält.

Schematische Darstellung der Vorbereitungen und der Durchführung der Thrombozytenaggregation nach B o r n :



Durchführung der Aggregationsmessung (siehe auch die schematische Darstellung auf Seite 36):

Die Messung erfolgt in speziellen runden Bornküvetten. Dabei wird nach der vorherigen Beschreibung PRP und PPP so gemischt, daß eine Thrombozytensuspension von 0,9 ml und 200 000 Thrombozyten /mm^3 entsteht. Als Leerwert zur Nullpunktseinstellung dient eine Küvette, die mit 0,9 ml PPP gefüllt ist.

Die Einstellung des Schreibers erfolgt zunächst mit der sog. Sensitivity-Schraube. Diese wird nachdem die PPP-Küvette in den Strahlengang gestellt wurde so verdreht, daß sich der Transmissionsschreiber auf der 90 % Marke befindet.

Danach stellt man die PPP-PRP-Küvette in den Strahlengang und stellt mit der sog. Zeroschraube den Basiswert der Transmission auf 90 % ein .

Nachdem sowohl die Plasmalösung als auch die Starterlösung 5 Minuten im Wasserbad bei $37^{o}C$ inkubiert wurden und die Nullpunktseinstellung vorgenommen wurde, setzt man der PRP-PPP-Küvette einen kleinen Magnetrührer zu. Nach kurzer Registrierung des Basiswertes wird mit einer Eppendorf-Pipette 1 ml der 2 µmol ADP-Lösung im ersten Versuchsgang zur Suspension zugegeben. Der zweite Versuchsgang wird mit der 4µ mol ADP-Lösung, der dritte mit der Kollagenlösung gestartet.

Die Registrierung erfolgt bei jedem Versuchsgang für 15 Minuten bei einem Papiervorschub von 3 cm/min..

Erster Ansatz : Zugabe von 2µmol ADP zu 0,9ml PPP-PRP (220 000 Thr./mm^3)

Zweiter Ansatz : Zugabe von 4µmol ADP zu 0,9ml PPP-PRP (220 000 Thr./mm^3)

Dritter Ansatz : Zugabe von 20µg Kollagen zu 0,9 ml PPP-PRP (220 000 Thr./mm^3)

Parameter der Aggregation und Desaggregation :

Die graphisch anhand der Transmissionszeitkurve dargestellten Veränderungen lassen sich grob in zwei Hauptteile trennen :

A) Phase der A g g r e g a t i o n
(zeigt die Aggregationsneigung an)

B) Phase der D e s a g g r e g a t i o n
(zeigt die Festigkeit und die Widerstandsfähigkeit der Aggregate an)

Die einzelnen Parameter der einzelnen Phasen werden auf den folgenden Seiten behandelt.

A) Parameter der Aggregationsphase(s.S.40)

A_{max} (%) : Maximale Aggregation.Gibt an,wieviele der in der Küvette anwesenden Thrombozyten tatsächlich an der Aggregation teilnehmen.Maß für die S t ä r k e der Aggregation.Gemessen wird sie in der Änderung der optischen Dichte,ausgedrückt in % des eingestellten Meßbereiches.

ctg a : Cotangens des Winkels a.Maß für die Geschwindigkeit der Aggregation.
Der ctg a wird im steilen,linearen Teil der Kurve gemessen.Der ctg a ist ein empfindlicheres Maß für die Veränderung der Aggregationsneigung als A_{max},weil durch den ctg a die K i n e t i k des Aggregationsvorganges mit erfaßt wird.
Als mathematische Verhältniszahl hat der cotangens keine Einheit.

Lag phase (sec) : Zeit zwischen Zugabe des Startermittels und dem Beginn der Aggregation.
Wird nur bei Kollagen gemessen .Gibt ebenfalls Einblick in die K i n e t i k der Aggregation.

B) Parameter der Desaggregationsphase

D_{max} / (%) : Maximale Desaggregation. Gibt an, welcher prozentualer Anteil der Aggregate sich wieder auflöst. Angabe in % der maximalen Aggregation. Maß für die Festigkeit der Aggregate.

ctg b : Cotangens des Winkels b, Maß für die Geschwindigkeit der Desaggregation. Gibt einen Einblick in die Kinetik der Desaggregation. Keine Einheit als Verhältniszahl.

Graphische Darstellung der Parameter:

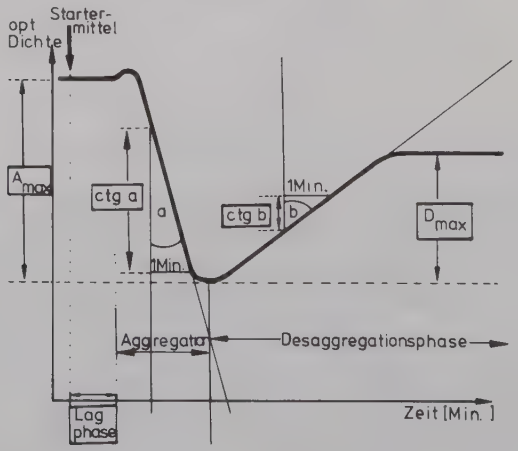


Abb. 2 : Transmissions-Zeit-Kurve mit den Parametern der Aggregation und Desaggregation.

Statistische Auswertung und Überprüfung :

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter der Leitung von Herrn Dr. Rietsch vom Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen (Leiterin: Frau Professor Geppert) .Die Berechnungen wurden im Rechen - zentrum der Universität Tübingen durchgeführt.

Folgende Teste wurden dabei verwendet :

A) Statistische Prüfung des Kurvenprofils auf signifikante Tageswertdifferenzen:

1.Manteltest: Friedman - Test

2.paarweiser Vergleich nach Wilcoxon

B) Statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den 3 Gruppen(der Proliferations - phase,der Sekretionsphase,der Postmenopause)

1.Manteltest nach Kruskal-Wallis

2.paarweiser Vergleich nach Man-Whitney

Die Darstellung der statistischen Überprüfung erfolgt für die Teste nach Kruskal-Wallis und Man-Whitney immer nach dem gleichen Schema bei den jeweiligen Parametern. Beim Test nach Wilcoxon wurden lediglich die Vergleiche des Ausgangswertes zu jedem folgenden Tag bei den Parametern aufgeführt.

Die Gesamtaufstellung aller paarweisen Vergleiche nach Wilcoxon(Vergleich a l l e r Tageswerte untereinander) befindet sich der besseren Übersicht wegen im Anhang.

Aus dem gleichen Grund sind die Angaben der Mittelwerte und Standartabweichungen in den Anhang verlegt worden.

Bei der Darstellung der statistischen Teste werden folgende Zeichen verwendet :

(+).....Signifikanz auf dem 5%Niveau ist vorhanden

(-).....Signifikanz auf dem 5 % Niveau ist n i c h t vorhanden

E r g e b n i s s e

1. Hämoglobin
2. Hämatokrit
3. Thrombozytenzahl
4. Thrombozytenaggregation nach B o r n (21,22)

A) Aggregationsphase

1) bei 2µmol ADP/ml

1.1. Maximale Aggregation (A_{max})
1.2. ctg a (Aggreg.geschw.)

2) bei 4µmol ADP/ml

2.1. Maximale Aggregation (A_{max})
2.2. ctg a

3) bei 20µg Kollagen /ml

3.1. Maximale Aggregation (A_{max})
3.2. ctg a
3.3. Lag phase

B) Desaggregationsphase

1) bei 2µmol ADP/ml

1.1. Maximale Desaggregation (D_{max})
1.2. ctg b

2) bei 4µmol ADP/ml

2.1. Maximale Desaggregation (D_{max})
2.2. ctg b

3) bei 20µg Kollagen/ml

3.1. Maximale Desaggregation (D_{max})
3.2. ctg b

5. Faktor XIII
6. TEG(Thrombelastogramm) : r - Wert , Ma - Wert

h ä m o g l o b i n

Wie der Kurvenverlauf zeigt, tritt nach der Operation ein signifikanter (Wilcoxon) Abfall der Hämoglobinwerte auf, der von einer Phase des allmählichen Wiederanstiegs gefolgt wird.

Die statistische Prüfung ergab zwischen den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied der auf einen unterschiedlichen Blutverlust während der Operation bei den verschiedenen Zyklusphasen schließen lassen könnte.

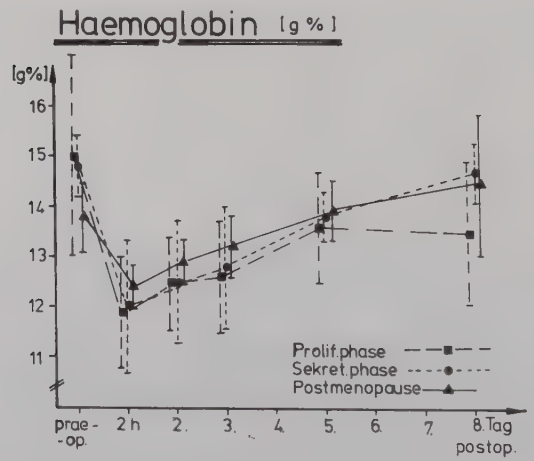


Abb. 3 : Verlauf der Hämoglobinwerte bei der kombinierten Früh-und Spätprophylaxe thromboembolischer Komplikationen

Statistische Prüfung des Verlaufs der Hämoglobinwerte bei vaginalen Hysterektomien (Wilcoxontest)

\+ Signifikanz auf dem 5 % Niveau

\- keine Signifikanz auf dem 5 % Niveau

In der folgenden Tabelle sind die paarweisen Vergleiche des Ausgangswertes mit allen folgenen Werten aufgeführt. Die Gesamtaufstellung der paarweisen Vergleiche nach Wilcoxon befinden sich wie auch die Mittelwerte und Standardabweichungen im Anhang.

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n= 8	+	-	-	-	-
Sekret.-phase n= 9	+	+	+	+	-
Postmeno-pause n= 8	+	-	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis und Man-Whitney)

(Vergleich der Tageswerte der einzelnen Gruppen)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae-Wert bis 8.Tag	keine signifikanten Gruppendifferenzen zwischen den einzelnen Gruppen		

H ä m a t o k r i t

Der Hämatokrit zeigt 2 Stunden nach der Operation einen steilen Abfall, der bis zum 2. Tag (Proliferationsphase) bzw. bis zum 3. Tag (Sekretionsphase und Postmenopause) im Wilcoxontest (S.47) noch signifikant erniedrigte Werte zeigt. Es folgt ein rascher Wiederanstieg, ohne daß die jeweiligen Ausgangswerte wieder erreicht werden.

Lediglich am 8. Tag ergibt sich zwischen den Gruppen ein statistischer Unterschied. Dabei zeigt sich im Vergleich der Sekretionsphase und der Postmenopause ein signifikanter Unterschied.

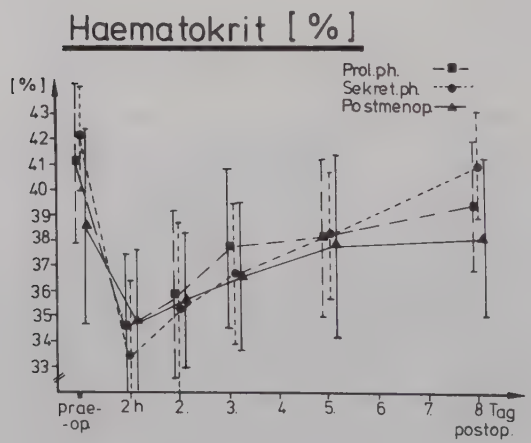


Abb. 4 : postoperativer Verlauf der Hämatokritwerte bei der kombinierten Früh- und Spätprophylaxe thromboembolischer Komplikationen.

Statistische Prüfung des postoperativen Hämatokritverlaufes (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	+	-	-
Post-meno-pause n= 8	+	+	+	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallistest, Man-Whitneytest)

	Prol./Sekr.	Prol./ Postm.	Sekr./Postm.
8.Tag	-	-	+
	An den übrigen Tagen keine signi - fikanten Gruppendifferenzen		

T h r o m b o z y t e n

Verfolgt man die Thrombozytenzahl, so ergibt sich ein schneller und in allen Gruppen deutlicher Abfall 2 Stunden nach Ende der Operation. Der Wiederanstieg erfolgt bereits am 2. Tag und am 5. Tag werden die jeweiligen Ausgangswerte erreicht, am 8. Tag sogar überschritten.

Wohl aufgrund der großen Streubreite ergab sich bei der statistischen Prüfung lediglich in der Gruppe der Postmenopause eine statistische Sicherung des Abfalls.

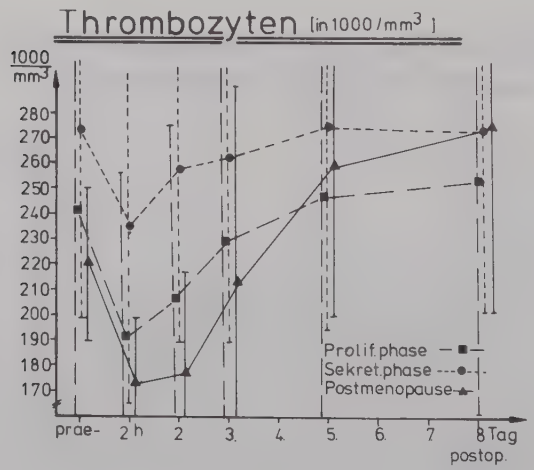


Abb. 4 : postoperativer Verlauf der Thrombozytenzahlen bei der kombinierten Thromboseprophylaxe.

Statistische Prüfung des postoperativen Verlaufs der Thrombozytenzahlen (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prol.-phase n=8	-	-	-	-	-
Sekret.-phase n=9	-	-	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis und Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae bis 8.Tag	keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.		

Thrombozytenaggregation nach B o r n

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Untersuchung der Thrombozytenaggregation in 3 Versuchsreihen:

1. Bei einer Konzentration von 2µmol ADP/ml
2. Bei einer Konzentration von 4µmol ADP/ml
3. Bei einer Konzentration von 20 µg Kollagen/ml

Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, werden zunächst die Parameter der Aggregationsphase und danach die Parameter der Desaggregationsphase dargestellt.

A) A g g r e g a t i o n s p h a s e

(A_{max}, ctg a , lag phase bei Kollagen)

1. Bei einer Konzentration von 2 ymol ADP/ml

1.1. Maximale Aggregation (A_{max})

Der Verlauf der maximalen Aggregation zeigt 2 Stunden nach der intraoperativen Gabe von Dextran einen starken Abfall (siehe Abb. 6), der in der Gruppe der Proliferationsphase und der Postmenopause statistisch signifikant erfolgt. In der Gruppe der Postmenopause hält diese verminderte Aggregationsneigung sogar noch bis zum 3. Tag an.

In beiden Gruppen erfolgt der Wiederanstieg in statistisch differenten Tagesschritten. Zwischen den einzelnen Gruppen ergeben sich keine Differenzen.

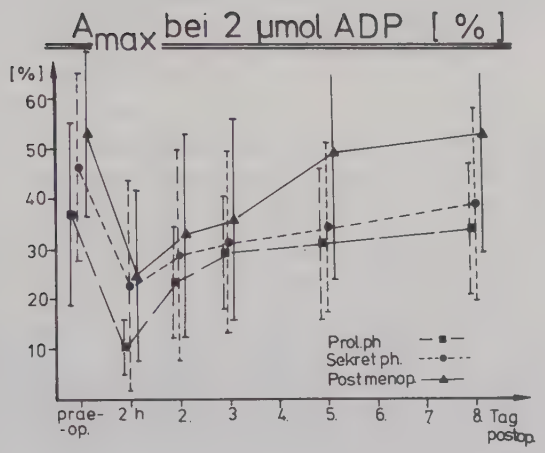


Abb. 6 : postoperativer Verlauf der maximalen Aggregation ,Start durch 2 µmol ADP/ml

Statistische Prüfung des Verlaufs von A_{max} bei 2 µmol ADP/ml (Wilcoxon)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prol.-phase n=8	+	-	-	-	-
Sekr.-phase n=9	-	-	-	-	-
Postm. pause n=8	+	+	+	-	-

Die statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede nach Kruskal-Wallis und Man-Whitney ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen.

1.2. ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei 2 µmol ADP/ml

Die Aggregationsgeschwindigkeit fällt 2 Stunden nach der Ende der Infusion von 500 ml Dextran 60 steil ab, erholt sich dann rasch in den folgenden Tagen und überschreitet in zwei Gruppen am 5. Tag und in einer am 8. Tag den jeweiligen Ausgangswert.

In der Sekretionsphase und der Postmenopausengruppe sind die Werte bis zum 2. Tag signifikant erniedrigt. Zwischen den Gruppen ergibt sich im Test nach Kruskal-Wallis und nach Man-Whitney keine Differenz.

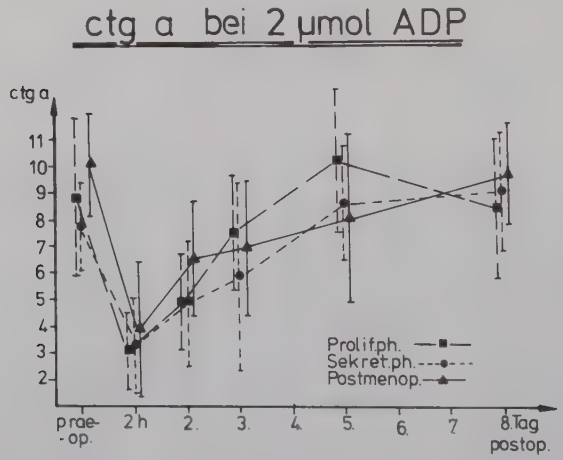


Abb. 7 : postoperativer Verlauf des ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei der kombinierten Thromboseprophylaxe (2 µmol ADP /ml)

Statistische Prüfung des Verlaufs der Aggregationsgeschwindigkeit (ctg a) bei 2 µmol ADP/ml (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	-	-	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae bis 8.Tag	keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen.		

2) Bei einer Konzentration von 4 µmol ADP/ml

2.1. Maximale Aggregation (A_{max})

Bei einer Konzentration von 4 µmol ADP/ml, d.h. bei einer kräftigeren Stimulierung der Aggregation fällt A_{max} in allen Gruppen 2 Stunden nach der intraoperativen Dextran 60 Gabe signifikant ab.

Im Wilcoxontest ergeben sich verschiedene Signifikanzen, die je nach Gruppe unterschiedlich lange anhalten, sich jedoch im Test nach Kruskal-Wallis und nach Man-Whitney nicht als Gruppendifferenz sichern lassen.

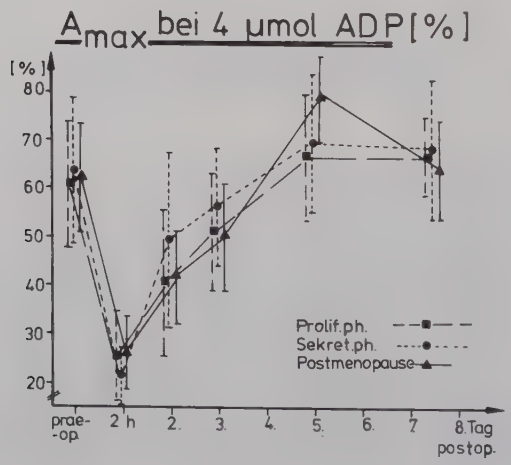


Abb. 8 : postoperativer Verlauf der maximalen Aggregation (A_{max}) bei 4 µmol ADP/ml.

Statistische Prüfung des Verlaufs der maximale Aggregation (A_{max}) bei 4 µmol ADP/ml. (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	-	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	+	+	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae bis 8.Tag	keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen		

2.2 ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei 4 µmol ADP/ml

Die geringe Aggregationsneigung findet seine Bestätigung in dem Abfall des ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit.

In allen drei Gruppen kommt es zu einem steilen Abfall ,der bis zum 2. bzw. 3.Tag anhält(siehe Wilcoxontest Seite 57).Am 5.Tag zeigt sich eine leichte Überhöhung,die sich jedoch statistisch nicht sichern läßt.

Am 3.Tag gibt es zwischen den Gruppen eine Differenz.So unterscheidet sich zu diesem Zeitpunkt der Mittelwert der Proliferationsphase von den Mittelwerten der übrigen Gruppen.

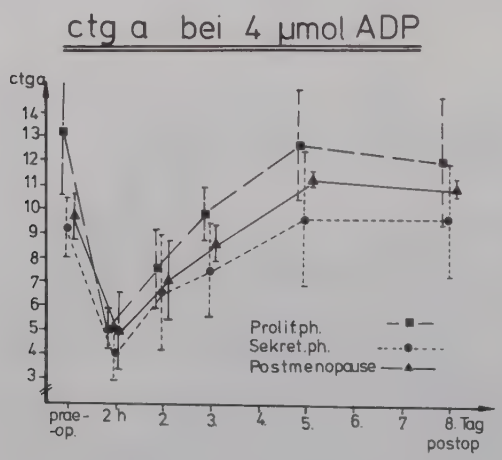


Abb. 9 : Verlauf des ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei 4 µmol ADP pro ml.

Statistische Prüfung des Verlaufs des ctg a bei 4 µmol ADP/ml . (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	+	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	+	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis nach linearer Transformation, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
3.Tag	+	+	-
	an den übrigen Tagen keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen		

3. Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation (20 µg Kollagen/ ml)

3.1. Maximale Aggregation (A_{max})

Die entscheidende Verringerung der maximalen Aggregation läßt sich durch die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation endgültig sichern. Hier wird der rasche und in allen Gruppen deutliche Abfall 2 Stunden nach Ende der Operation besonders sichtbar. Wieder ergibt sich am 5. Tag eine Überhöhung im Vergleich zum Ausgangswert.

Am 8. Tag ergibt sich eine Gruppendifferenz (Kruskal-Wallis, Man-Whitney). An den übrigen Tagen zeigen sich keine Unterschiede.

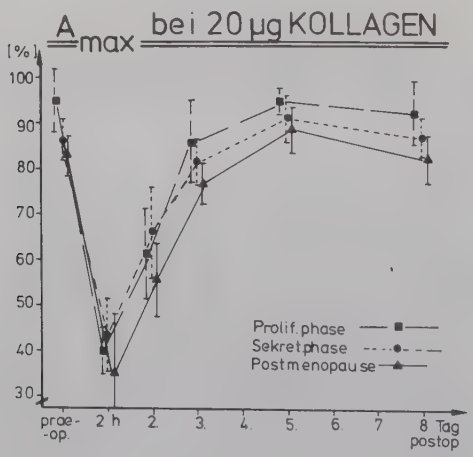


Abb. 10 : postoperativer Verlauf der maximalen Aggregation(A_{max}) bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation.

Statistische Prüfung des Verlaufs der maximalen Aggregation (A_{max}) bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation(Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	+	+	-
Post-meno-pause n=8	+	+	-	+	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis,Man-Whitney)

	Prol./Sekret.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
8.Tag	+	+	+
An den übrigen Tagen keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen			

3.2 ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation.

Die Tendenz der verminderten Aggregationsneigung setzt sich auch hier fort. Die tiefsten Werte werden wieder 2 Stunden nach Ende der Operation erreicht.

Im Gruppenvergleich zeigen sich an zwei Tagen differente Werte(siehe Teste nach Kruskal-Wallis und nach Man-Whitney).

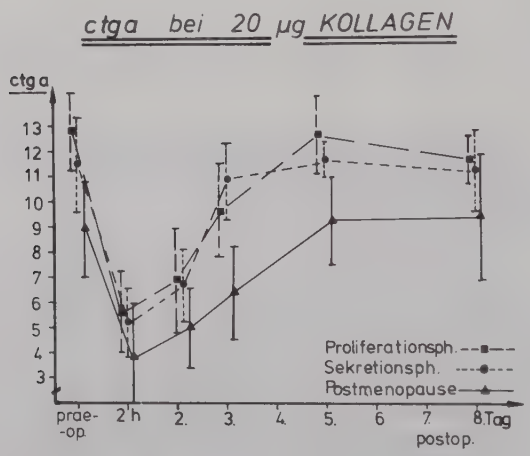


Abb. 11 : Verlauf des ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation.

Statistische Prüfung des Verlaufes von ctg a bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	+	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	+	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis nach linearer Transformation, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
3.Tag	-	+	+
5.Tag	+	+	+
	An den übrigen Tagen keine Gruppen-differenzen		

3.3 Lag phase bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation

Die Veränderung der Aggregationskinetik und die geringe Aggregationsbereitschaft zeigt sich auch in der Verlängerung der Lag phase, d.h. der Zeitspanne, die zwischen Zugabe der Kollagenlösung und dem Beginn der Aggregation liegt.

Lediglich am 5. Tag zeigt sich im Gruppenvergleich ein differentes Verhalten.

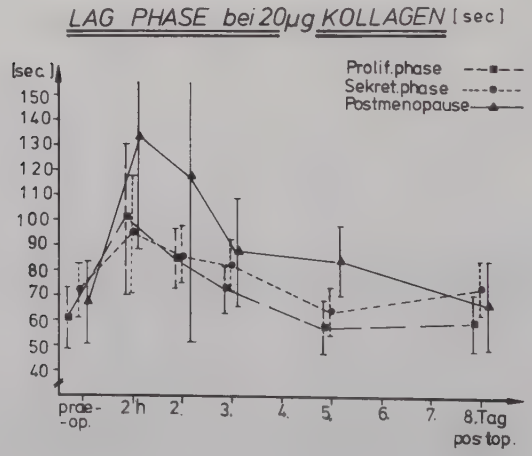


Abb. 12 : Verhalten der Lag phase bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation.

Statistische Prüfung des Verlaufs der Lag phase bei der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation(Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	+	-	-
Sekret.-phase n=9	-	-	-	-	-
Post-meno-pause n= 8	+	+	+	+	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis nach linearer Transformation, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
5.Tag	+	+	+
	An den übrigen Tagen keine signifikanten Gruppenunterschiede		

B) Desaggregationsphase

(D_{max}, ctg b bei 2 µmolADP/ml , 4 µmol ADP/ml und bei Kollagen)

1) Bei einer Konzentration von 2 µmol ADP/ml

1.1 Maximale Desaggregation (D_{max})

Die maximale Desaggregation steigt zwar im Mittel nach der Operation an, doch ergaben sich bei dieser Konzentration des Startermittels keine signifikanten Differenzen zum Ausgangswert.

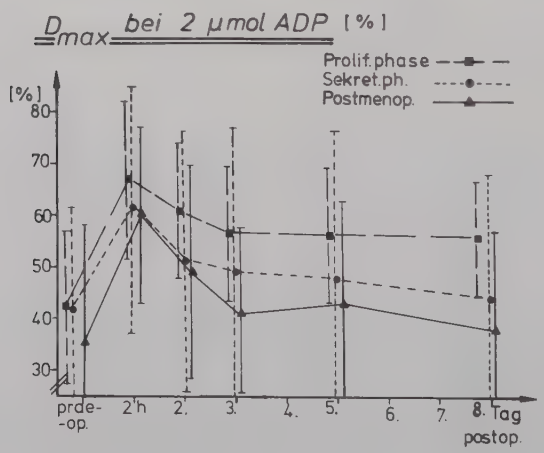


Abb. 13 : Verlauf der maximalen Desaggregation bei 2µmol ADP /ml

Statistische Prüfung des Verlaufs der maximalen Desaggregation (D_{max}) bei 2 µmol ADP/ml(Wilcoxon)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	-	-	-	-	-
Sekret.-phase n=9	-	-	-	-	-
Post-meno-pause n=8	-	-	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis,Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
PRAE bis 8.Tag	keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen .		

1.2. ctg b als Maß der Desaggregationsgeschwindigkeit bei 2 µmol ADP/ml

Die entscheidenden Veränderungen lassen sich beim Verhalten der Desaggregationsgeschwindigkeit feststellen. Hier kommt es in allen 3 Gruppen zu einer signifikanten Beschleunigung des Desaggregationsvorganges, die sich im Versuch mit 2 µmol ADP/ml nur flüchtig zeigt, beim Versuch mit 4 µmol ADP/ml jedoch bestätigt wird.

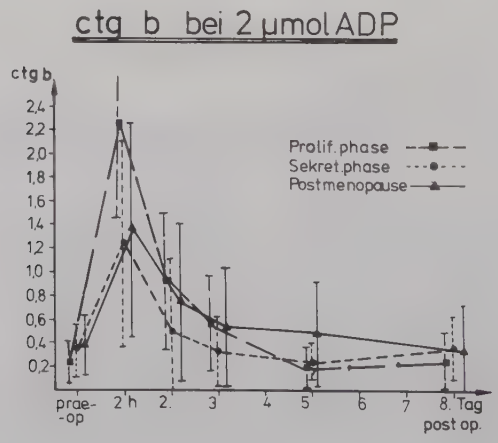


Abb.14 : Verlauf des ctg b bei 2 µmol ADP/ml

Statistische Prüfung des Verlaufes der Desaggregationsgeschwindigkeit (ctg b).Wilcoxontest.
(2 µmol ADP/ml)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	-	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	-	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis,Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae bis 8.Tag	keine signifikanten Gruppendifferenzen		

2. Bei einer Konzentration von 4 µmol ADP/ml

2.1. maximale Desaggregation (D_{max})

Die beschriebene Steigerung der Desaggregation findet offensichtlich ihre Bestätigung beim Versuch mit 4 µmol ADP/ml. Hier läßt sich die Zunahme der Desaggregation statistisch sichern.

Die Teste nach Kruskal-Wallis und Man-Whitney zeigen keinerlei Gruppendifferenzen.

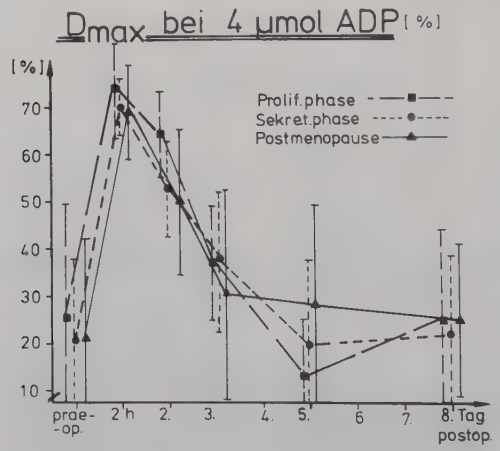


Abb. 15 : Verlauf der maximalen Desaggregation (D_{max}) bei 4 µmol ADP/ml .

Statistische Prüfung des Verlaufes der maximalen Desaggregation (D_{max}) bei 4µmol ADP/ml. (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	-	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
prae bis 8.Tag	keine signifikanten Gruppendifferenzen		

2.2 ctg b als Maß für die Desaggregationsgeschwindigkeit bei 4 µmol ADP/ml.

Der Trend setzt sich bei der Desaggregationsgeschwindigkeit fort. Auch hier ergibt sich eine Beschleunigung der Desaggregationsvorgänge, die sich im Wilcoxontest als signifikant erweist.

Dabei zeigt sich im Gruppenvergleich nach Kruskal-Wallis und Man-Whitney, daß sich die Gruppe der Proliferationsphase von den übrigen zwei Gruppen in den ersten drei Tagen unterscheidet.

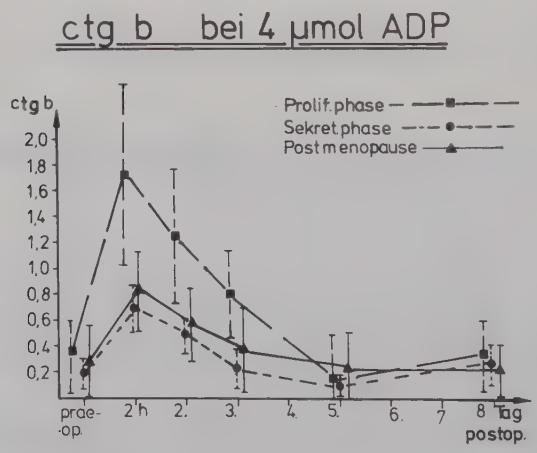


Abb. 16 : Verlauf des ctg b als Maß für die Desaggregationsgeschwindigkeit bei 4 µmol ADP/ml .

Statistische Prüfung des Verlaufes der Desaggregationsgeschwindigkeit(ctg b) bei 4 µmol ADP/ml. (Wilcoxontest)

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	-	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	-	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	-	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis,Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
2h postop.	+	+	-
2.Tag	+	+	-
3.Tag	+	+	-

3.Bei einer Konzentration von 20 µg Kollagen

3.1 und 3.2 D_{max} und ctg b

Bei der kollageninduzierten Aggregation mit einer so starken Kollagenkonzentration ist erfahrungsgemäß der Anteil an irreversiblen Aggregaten größer als bei der ADP-induzierten Aggregation.Dementsprechend läßt sich die Desaggregation und die Desaggregationsgeschwindigkeit kaum beurteilen.Es ergaben sich keinerlei signifikante Veränderungen im Wilcoxontest.

Die Testung auf gruppendifferentes Verhalten war ebenfalls negativ.

Da die entsprechenden Kurven praktisch keine Veränderungen zeigen sind sie hier entbehrlich.

Bestimmung des "Fibrinstabilisierenden Faktors" (Faktor XIII)

In allen drei Gruppen ergibt sich ein nahezu gleicher Verlauf.Zwei Stunden nach dem Ende der Operation zeigt sich bereits ein signifikanter und deutlicher Abfall von praeoperativ rund 110 % auf circa 60 % postoperativ.

Der Faktor XIII bleibt dann bis zum 3.Tag signifikant erniedrigt (Wilcoxontest),erholt sich dann rasch und zeigt am 8.Tag wieder nahezu praeoperative Werte.

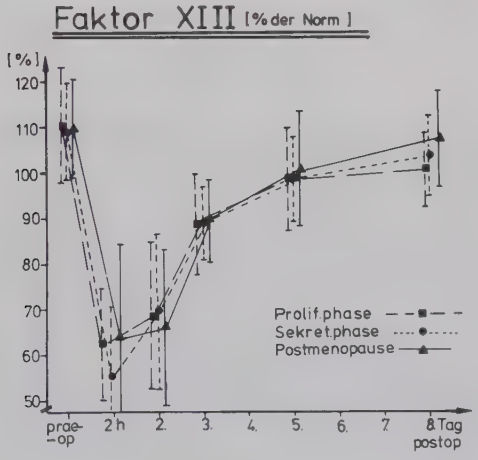


Abb. 17 : postoperativer Verlauf des fibrinstabilisierenden Faktors(Faktor XIII) bei der kombinierten Thromboseprophylaxe.

Statistische Prüfung des Verlaufs des fibrin - stabilisierenden Faktors (Wilcoxontest).

	prae/2h	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Prolif.-phase n=8	+	+	+	-	-
Sekret.-phase n=9	+	+	+	-	-
Post-meno-pause n=8	+	+	+	-	-

Statistische Prüfung auf Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis, Man-Whitney)

	Prol./Sekr.	Prol./Postm.	Sekr./Postm.
Prae bis 8.Tag	keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen		

Thrombelastogramm nach Hartert (58)

(Ma-Wert und r-Wert)

Zwar läßt sich ein postoperativer Abfall des r-Wertes und des Ma-Wertes ermitteln, doch ist eine statistische Sicherung des Verlaufs aufgrund der kleinen und an den einzelnen Tagen unterschiedlichen Fallzahl nicht möglich.

Die gefundenen Ergebnisse sind dennoch graphisch dargestellt, ohne daß sich hieraus Schlüsse über signifikante Veränderungen ziehen lassen.

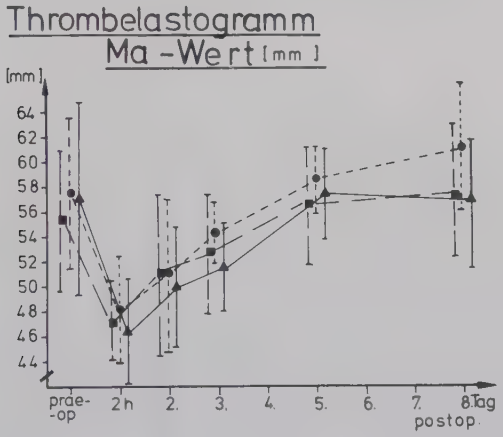


Abb. 18 : Maximale Amplitude des Thrombelastogramms nach Hartert. (Ma-Wert)

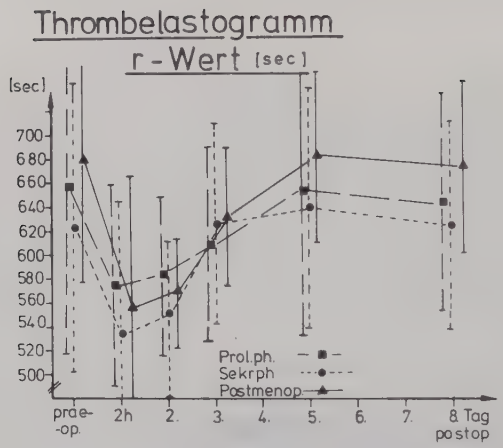


Abb. 19 : Reaktionszeit im Thrombelastogramm nach Hartert (r-Wert)

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Zeichen: + Signifikanz eines Tageswertes zum Ausgangswert(Wilcoxontest,5% Niveau)

\- keine Signifikanz

↓↑ Die Pfeile deuten eine Erhöhung oder Verminderung an.

		Prolif.-phase	Sekret.-phase	Postmeno - pause
Hämoglobin		+ ↓	+ ↓	+ ↓
Hämatokrit		+ ↓	+ ↓	+ ↓
Thrombozyten		-	-	-
2µmol ADP	A_{max}	+ ↓	-	+ ↓
	ctg a	-	+ ↓	+ ↓
4µmol ADP	A_{max}	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
Kollagen (20µg)	A_{max}	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	Lag phase	+ ↑	-	+ ↑
2µmol ADP	D_{max}	-	-	-
	ctg b	+ ↑	+ ↑	+ ↑
4µmol ADP	D_{max}	+ ↑	+ ↑	+ ↑
	ctg b	+ ↑	+ ↑	+ ↑
Kollagen (20µg)	D_{max}	-	-	-
	ctg b	-	-	-
Faktor XIII		+ ↓	+ ↓	+ ↓
TEG: Ma-Wert		-	-	-
r - Wert		-	-	-

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse von MILLER(84) bei abdominalen Hysterektomien :

		Fertile	Postmenopause
Hämoglobin		-	+ ↓
Hämatokrit		+ ↓	-
Thrombozyten		+ ↓	-
2µmol ADP	A_{max}	-	+ ↓
	ctg a	+ ↓	+ ↓
4µmolADP	A_{max}	+ ↓	+ ↓
	ctg b	+ ↓	+ ↓
Kollagen (20µg)	A_{max}	+ ↓	+ ↓
	ctg a	+ ↓	+ ↓
	Lag phase	+ ↑	+ ↑
2µmolADP	D_{max}	-	-
	ctg b	-	+ ↑
4µmol ADP	D_{max}	+ ↑	+ ↑
	ctg b	+ ↑	+ ↑
Kollagen (20µg)	D_{max}	-	-
	ctg b	-	-
Faktor XIII		+ ↓	+ ↓
TEG: Ma-Wert		-	-
r -Wert		-	-

D I S K U S S I O N

1. Hämoglobin

Der festgestellte postoperative Abfall des Hämoglobins ergibt k e i n e n unterschiedlichen Blutverlust bei den verschiedenen Gruppen. Es scheint also hinsichtlich der verlorengehenden Blutmenge von untergeordneter Bedeutung zu sein, in welcher Zyklusphase die Operation durchgeführt wird.

2. Hämatokrit und Thrombozyten

Der beobachtete Abfall von Hämatokrit und Thrombozyten ist sicherlich zum Teil durch den intraoperativen Blutverlust bedingt. Andererseits wird jedoch in der Literatur (9 , 29 , 32) darauf hingewiesen,daß bereits allein durch die Infusion von Dextranlösungen ein Hämatokrit- und Thrombozytenabfall provoziert werden kann .Bei isovolämischen Blutaustauschversuchen mit Dextran konnten diese Berichte bestätigt werden(59,86,89). Arfors et al. (7) konnten durch Versuche an Kaninchen nachweisen,daß sowohl Dextran als auch

Albumin einen raschen Hämatokrit-und Thrombozytenabfall erzeugen.Die Verringerung der Embolierate war jedoch spezifisch an Dextran gebunden.Die hämatokritsenkende Wirkung von Dextranlösungen wird weitgehend als Folge der hohen Wasserbindungskapazität angesehen.Der folgende Einstrom von Gewebswasser und die daraus resultierende Hämodilution bewirken somit den Abfall der genannten Größen (7 , 86 , 87 , 97) .

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Verminderungen von Hämatokrit und Thrombozyen spielen sicherlich b e i d e Vorgänge eine Rolle. Sowohl Blutverlust als auch die Hämodilution scheinen sich in der Wirkung zu ergänzen .

Auffällig ist jedoch,daß die Hämatokritsenkung längere Zeit anhält als die Thrombozytenwerte erniedrigt sind. Dies würde die These von Neuhof et al. (86) stützen,die bei ähnlichen Ergebnissen auf eine rasche Ein - schleusung von Thrombozyten in die Blutbahn schlossen,wobei keine Aussage über den Ort der Reservoirs gemacht werden kann .

Der Thrombozytenabfall ist für die weiteren Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit über die Plättchenaggregation o h n e Bedeutung !Bei jedem Versuch wird eine feste Zahl von 220 000 Thrombozyten/mm^3 eingestellt.Somit wird die verminderte Plättchenzahl ausgeglichen und jeder Versuch bei Standardbedingungen durchgeführt.

3. Thrombozytenaggregation nach B O R N (21, 22)

3.1. Vergleich mit der Literatur

Bei den vorliegenden Ergebnissen ist bei dieser Art der Thromboseprophylaxe der Anteil an aggregierbaren Plättchen deutlich herabgesetzt. Auch die Aggregationsgeschwindigkeit ist durchweg deutlich verringert und zeigt somit die deutliche Verminderung der Aggregationsneigung an.

Die gleichzeitig ansteigende maximale Desaggregation und die Zunahme der Desaggregationsgeschwindikeit (ctg b) belegen die verringerte mechanische Festigkeit der gebildeten Aggregate.

Damit lassen sich die Ergebnisse von Bygdeman (29) bestätigen, der beobachtete, daß bereits 250 - 500 ml Dextran eine starke Herabsetzung der ADP-induzierten Plättchenaggregation bewirken. Die Veränderungen hielten dabei länger als 7 Stunden an, waren vom Molekulargewicht der verwendeten Dextranlösung abhängig und ließen sich nur in vivo nachweisen.

Auch Hey et al. (59) zeigten im Tierversuch, daß unmittelbar nach dem Austausch von 30 ml Blut gegen Dextran 60 eine deutliche Beeinträchtigung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation erfolgt. Der Anteil aggregierbarer Thrombozyten als Maß für die maximale Aggregation (A_{max}) nahm deutlich ab und auch die Aggregationsgeschwindigkeit erwies sich als signifikant erniedrigt. Die beschriebene herabgesetzte Aggregationsneigung hielt länger als 24 Stunden an.

Burckhardt und Rüll (28) konnten ebenfalls einen Abfall der maximalen Aggregation und der Aggregationsgeschwindigkeit bei der kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation feststellen. Sie verwendeten 500 ml Dextran 60 und bestimmten die genannten Größen 3 Stunden nach Beginn der Infusion.

Hohlweg-Majert und Stosiek (62) verabreichten bei gynäkologischen Patientinnen über 5 Tage je - weils 500 ml Dextran 60 und gaben an, daß die maximale Aggregation nur geringe Änderungen zeigte, während die Aggregationsgeschwindigkeit deutliche Zeichen der Herabsetzung aufwies. Zusammen mit Hey et al. (59) deuteten sie die Aggregations-geschwindigkeit als ein empfindlicheres Maß als die maximale Aggregation.

Auch in der vorliegenden Arbeit liegen die entscheidenden Veränderungen in der Verminderung der Aggregationsgeschwindigkeit und bei Kollagen in der"Lag phase".Beide Parameter zeigen eine Störung der Aggregationskinetik an und damit die tiefgreifende Wirkung des Dextran 60 auf die Thrombozytenfunktion.Ergänzend konnten Briel et al. (25) eine Verminderung der Ausbreitungs-fähigkeit,der Adhäsivität und der spontanen Plättchenaggregation nach Breddin nachweisen.

Die vorliegende Untersuchung kann also die bisher beschriebenen Ergebnisse voll bestätigen. Darüberhinaus wurde auch ein Einfluß von Dextran 60 auf die Festigkeit der Aggregate belegt. Die festgestellte Störung der Aggregationskinetik gibt neue Einblicke in die Dextranwirkung bei der Blutgerinnung.

3.2. Zeitlicher Ablauf der Aggregationshemmung durch Dextran 60

In Übereinstimmung mit Bygdeman (29), der angab, daß die maximale Wirkung der Dextrane auf die Thrombozytenaggregation 2 - 7 Stunden nach Ende der Infusion auftritt, ergibt sich bei den hier vorliegenden Ergebnissen ein Maximum der beobachteten Veränderungen im 2-Stunden-Wert.

Entsprechend der hohen Konzentration von Dextran 60 zu diesem Zeitpunkt zeigt sich durchweg bei allen Parametern 2 Stunden postoperativ die größte Verminderung der Aggregationsneigung.

Unterschiedlich ist jedoch die Dauer der Verminderung der Aggregationstendenz bei den verschiedenen Größen und Startermittelkonzentrationen. Teilweise halten die Veränderungen über den 3. postoperativen Tag hinaus noch an. Nach Angaben von Nilsson und Eiken (87) beträgt die Halbwertszeit des Dextran 60 nur 8 Stunden. Walkley et al. (106) ermittelten 1976, daß nach

intraoperativer Gabe von 500 ml Dextran 70 nach ein bis zwei Tagen wieder praeoperative Volumina erreicht werden .Die anhaltende Veränderung einiger Größen bis zum 3.Tag und darüber hinaus lassen sich also nur schwerlich allein durch die Dextranwirkung erklären.In welchem Ausmaß hierbei plasmatische Faktoren eine Rolle spielen,bzw. ob es in den postoperativen Tagen zu einer Einschwemmung von nicht voll funktionsfähigen Thrombozyten kommt,kann aus den vorliegenden Untersuchung nicht geschlossen werden.

3.3 Untersuchung zu einem etwaigen Einfluß der Zyklusphase auf die Thrombozytenaggregation

Obwohl die verschiedenen Parameter in den verschiedenen Zyklusgruppen oft unterschiedlich lange signifikant erniedrigt oder erhöht sind, zeigte sich bis auf wenige Ausnahmen in der statistischen Überprüfung kein wesentlicher Hinweis auf Gruppendifferenzen.

Die Zyklusphase scheint also bei dieser angewendeten Thromboseprophylaxe nur eine geringe Rolle zu spielen.

3.4. Vergleich zwischen abdominalen und vaginalen Hysterektomien.

Da in dieser Arbeit ausschließlich vaginale Hysterektomien überprüft wurden, erschien es als sinnvolle Ergänzung, die gefundenen Ergebnisse mit denen von Miller (84) zu vergleichen. Er hat mit den gleichen Methoden ausschließlich abdominale Hysterektomien untersucht.

Auch er fand eine signifikante Veränderung der Parameter im Sinne einer Aggregationshemmung mit dem Maximum im 2-Stunden-Wert. Der statistische Vergleich seiner Werte mit denen bei vaginalen Hysterektomien ergab zwar vereinzelt signifikante Unterschiede, doch waren diese auf wenige Tage beschränkt. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse von Miller (84) auf Seite 78 zum Vergleich aufgeführt.

So stützen die vorliegenden Befunde eher die Ergebnisse von McCarthy et al. (83), die ebenfalls einen Unterschied zwischen vaginalen und abdominalen Hysterektomien hinsichtlich der Thromboserate ablehnten . Diese Differenz war von Bonnar und Walsh 1972 (19) aufgestellt worden, die den vaginalen Operationen eine geringere Thrombosehäufigkeit zusprachen . Dies konnten die vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht bestätigen.

3.5. Eignung der Aggregationsmessung als Mittel zur Überwachung einer Thromboseprophylaxe.

Da die Verwendung von verschiedenen pharmakologischen Substanzen in unterschiedlicher Konzentration als Starter der Aggregation verschieden gehandhabt wird, erfolgte die Durchführung der in dieser Arbeit beschriebenen Versuche in 3 Ansätzen (2µmolADP, 4µmolADP, 20µg Kollagen). Dabei zeigte sich, daß der Ansatz mit 2µmol ADP ein unheitlicheres Bild der Aggregationshemmung ergab als der Ansatz mit 4µmolADP. Bei einer stark verminderten Aggregation ist die 2µmol ADP -Starterkonzentration offensichtlich zu schwach, um auch die Desaggregation noch mit zu erfassen, da die gebildeten Aggregate zu klein sind.

Bei Kollagen als Startermittel ist in der verwendeten Konzentration die Beurteilung der Desaggregationsphase aufgrund der Bildung irreversibler Aggregate erschwert, wenn nicht gar unmöglich (10).

Aus den Versuchen der vorliegenden Arbeit erscheint der Ansatz mit 4µmol ADP noch am ehesten geeignet, sowohl die Aggregationsphase als auch die Desaggregationsphase voll zu erfassen. Für ein gekürztes Routineprogramm zur Überwachung scheint also die Induktion mit 4µmol ADP am geeignetsten zu sein.

Die Veröffentlichung von Schöndorf und Hey (99) vom Januar 1977 scheint in diesem Zusammenhang noch von Bedeutung zu sein. Dort wird eine enge Korrelation

zwischen verminderter Thromboserate und Hemmung der kollageninduzierten Aggregation angegeben. Sie beschreiben, daß nur eine maximale Hemmung der kollageninduzierten Aggregation mit dem Ausbleiben von Thrombosen einhergeht. Die Autoren benützten allerdings eine Kollagenkonzentration von 5µg/ml und machten keinerlei Angaben über die Bestimmung der Desaggregationsparameter.

Will man sich folglich mit einer Bestimmung der Aggregationsparameter begnügen und die Desaggregationsphase unbeachtet lassen, so ist nach diesen Angaben auch die kollageninduzierte Aggregation als Minimalprogramm durchaus praktikabel und anwendbar.

4. Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor)

Im Bereich der Gynäkologie sind die Unter - suchungen über die Veränderungen des fibrinstabilisierenden Faktors noch spärlich. Bekannt ist, daß es während der Schwangerschaft nachgewiesenermaßen zu einer ständigen Verringerung des Gehaltes an Faktor XIII kommt. Bis zum Termin werden nur noch 50 % der normalen Faktor-XIII-Konzentration gefunden (33).

Der in der vorliegenden Arbeit gefundene postoperative Abfall des fibrinstabilisierenden Faktors stützt die Ergebnisse von Fürstenberg et al.(49) von 1975, die auf dem Gebiet der Magen- und Gallenblasenchirurgie einen deutlichen postoperativen Abfall des Faktor XIII beobachteten. Während diese jedoch die tiefsten Werte zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag angaben, ergab sich in der vorliegenden Untersuchung nach gynäkologischen Eingriffen ein rascher Abfall, der sich bereits im 2-Stunden-Wert nach der Operation manifestiert. Die Werte blieben dann vom 2-Stunden-Wert bis zum 3. postoperativen Tag erniedrigt.

Ob dieser verfrühte Abfall im Vergleich zu Fürstenberg et al.(49) durch die vaginale Operationstechnik und dem dadurch bedingten intraoperativen Blutverlust bedingt ist oder ob die Gabe von Dextran 60 mitspielt, läßt sich nur schwerlich ermitteln. Doch ergab der Vergleich mit dem abdominalen Vorgehen bei Hysterektomien (84) keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur vaginalen Technik.

Da die frühe postoperative Zeit auch mit der Anwesenheit der höchsten Dextrankonzentrationen einhergeht,wäre auch eine Beeinflussung des Faktor XIII durch Dextran 60 denkbar.Dies würde erklären,weshalb die Verminderung des fibrinstabilisierenden Faktors auf den 2-Stunden-Wert vorgezogen ist.

Coopland et al. (33) erachten einen Abfall auf 50 % der Norm noch als unbedenklich,vorausgesetzt es besteht keine andere pathologische Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit.Da in dem hier vorliegenden Patientinnengut diese besonders niedrigen Konzentrationen nicht unterschritten werden,erscheint es unnötig,nach vaginalen Hysterektomien Faktor XIII zu substituieren.

5. Klinische Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe mit Dextran 60 und Acenocoumarol. Beurteilung der Wirksamkeit.

Als Ergänzung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen wurde besonders auf Zeichen geachtet, die für das Auftreten von Thrombosen oder Embolien sprachen. Bei dem untersuchten Patientengut traten in dem beobachteten Zeitraum k e i n e klinischen Zeichen einer manifesten Thrombose oder Embolie auf.

Ebenso ließen sich klinisch in keinem Falle Nachblutungen feststellen. Allergische Reaktionen auf Dextran 60 wurden nicht beobachtet, doch ergibt sich hieraus aufgrund des relativ kleinen Patientenguts keine allgemeine Aussagemöglichkeit.

Im Rahmen der Faktor-XIII-Kontrolle wurde besonders auf etwaige Wundheilungsstörungen geachtet. Doch ließen sich auch hier keine Anzeichen für eine Beeinflussung des postoperativen Heilungsverlaufes ermitteln.

Aus klinischer Sicht erwies sich die angewendete kombinierte Thromboseprophylaxe demnach als erfolgreich und wirksam, soweit sich dies aus unserem Patientengut schließen läßt. Auch der Abfall des fibrinstabilisierenden Faktors hat in dem beschriebenen Ausmaß keine endgültigen Konsequenzen für die Frage der postoperativen Faktor-XIII-Substitution, da letztlich noch ungeklärt ist, ab welchem unteren Grenzwert Wundheilungsstörungen zu erwarten sind.

6. Maßnahmen bei anaphylaktoiden Reaktionen auf Dextran 60.

Da die Dextranlösungen als wichtigste Nebenwirkung eine anaphylaktoiden Reaktion zur Folge haben können, erscheint es angebracht einige kurze Hinweise zur Anwendbarkeit zu geben. Dabei werden im wesentlichen die Empfehlungen von Ahnefeld und Steinbereithner (4) wiedergegeben. Es scheint, daß sich die anaphylaktoiden Reaktionen zwar nicht durch die Auswahl der Patienten ausschließen läßt, doch läßt sich durch eine ununterbrochene Überwachung des Patienten zu Beginn der Infusion die Nebenreaktion frühzeitig bekämpfen. Außerdem sollte die Infusion erst n a c h dem Beginn der Narkose eingeleitet werden, da hier die Reaktionen schwächer sind.

Läßt sich eine beginnende anaphylaktoide Reaktion erkennen, so sind sofortige Gegenmaßnahmen entscheidend. Bei Hauterscheinungen genügt oft schon das Abstellen der Infusion. Nur in schweren Fällen ist die Gabe von Antihistaminika und Kortikoiden zusätzlich notwendig. Nachstehend werden die nötigen therapeutischen Maßnahmen tabellarisch aufgeführt: (4)

I) Hauterscheinungen (Urtikaria)	Abstellen der Infusion
II) Kreislaufbeteiligung (Tachykardie, RR-Abfall)	Antihistaminika, Kortikoide
III) Schock, Bronchialspasmus	a) Adrenalin (0,05-0,1mg) b) Prednisolon (250-1000mg) c) Albumin 5% als Infusion
IV) Atem- und Kreislaufstillstand	Reanimation

7. Schlußbetrachtung

Insgesamt gesehen ergibt sich eine gute Wirksamkeit der angewendeten Thromboseprophylaxe. Sowohl die klinischen als auch die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zeigen günstige Ergebnisse, die auf eine erfolgreiche Senkung der Aggregationsneigung hinweisen.

Die intraoperative Gabe von Dextran 60 als F r ü h p r o p h y l a x e ergänzt in sinnvoller und wirksamer Weise die Cumaringabe als S p ä t - p r o p h y l a x e. Eine Senkung der Rate an Frühthrombosen erscheint möglich, man muß jedoch feststellen, daß die Unverträglichkeitsreaktionen hier unberücksichtigt geblieben sind.

Wegweisend für die Beurteilung der untersuchten Thromboseprophylaxe ist die Veröffentlichung von Gruber et al. (55) von 1977. Diese ermittelten bei unbehandelten Patienten eine postoperative Thrombosefrequenz von 36 % und konnten diese mit low-dose-Heparingaben auf 13 % , mit Dextran 40 auf 22% senken.

Nachdem vor allem Kakkar et al. (68 , 69) die low-dose-Heparingaben befürworteten, wird in letzter Zeit diese Methode in zunehmendem Maße für die Thromboseprophylaxe angewandt.

Sollte man jedoch diese Methode nicht anwenden können oder wollen, so käme die kombinierte Dextran-Sintrom^{R}-Gabe als Alternative in Frage (6 , 55 , 62). Diese müßte jedoch schon intraoperativ einsetzen und durch anschließende Sintromgaben ergänzt werden, die direkt am Tag nach der Operation erfolgen. Nur so läßt sich eine Lücke zwischen der Früh- und der Spätprophylaxe vermeiden .

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde die kombinierte Thromboseprophylaxe mit intraoperativer Dextran-60-Gabe als F r ü h p r o p h y l a x e und anschließender Gabe von Acenocoumarol(Sintrom^{R}) als S p ä t p r o p h y l a x e überprüft.

Die verschiedenen Zyklusphasen haben offensichtlich keinen wesentlichen Einfluß auf die Aggregationsneigung der Plättchen bei dieser Art der Thromboseprophylaxe.

Der gefundene Abfall von Hämatokrit und Thrombozyten ist in Übereinstimmung mit der Literatur als Folge des Blutverlustes und der Hämodilution gedeutet worden.

Die Überprüfung der Thrombozytenaggregation ergab eine signifikante Verminderung der Aggregationsneigung bei gleichzeitig gesteigerter Desaggregationstendenz. Die Veränderungen zeigten 2 Stunden nach der Operation ihr Maximum und hielten teilweise über die Anwesenheit von Dextran im Kreislauf an. Vor allem die Aggregationskinetik war gestört.

Der Faktor XIII zeigte einen unerwartet frühen Abfall, der wahrscheinlich auf ein Zusammenwirken von Blutverlust und Dextrangabe zurückzuführen ist.

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ergaben bei dieser kombinierten Thromboseprophylaxe eine deutliche Senkung der Aggregationsneigung, die ihre Bestätigung in der klinischen Wirksamkeit findet. Erforderlich ist jedoch eine intraoperative Dextrangabe und ein Einsetzen der Cumarintherapie am Tage nach der Operation.

A N H A N G

I) Gesamtaufstellung der E r g e b n i s s e

($\bar{x}$ Mittelwert
s Standardabweichung
n Anzahl der Pat.)

1. Hämoglobin (in g%) n=25

		praeop.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	15,0	11,9	12,5	12,6	13,6	13,5
	s	2,0	1,1	0,9	1,1	1,1	1,4
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	14,8	12,0	12,5	12,8	13,8	14,7
	s	0,6	1,3	1,2	1,2	0,5	0,6
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	13,8	12,4	12,9	13,2	13,9	14,4
	s	0,7	0,4	0,4	0,6	0,6	1,4

2. Hämatokrit (in %) n=25

		praeop.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	41,1	34,6	35,9	37,8	38,2	39,4
	s	3,1	2,9	3,3	3,1	3,1	2,5
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	42,2	33,4	35,3	36,7	38,3	41,0
	s	2,0	3,0	3,4	2,8	2,5	2,1
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	38,6	34,8	35,7	36,6	37,8	38,1
	s	3,8	2,8	2,6	2,9	3,6	3,1

3. Thrombozyten (in 1000 pro mm^3) n=25

		praeop.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	241,5	191,3	207,1	229,5	248,0	255,9
	s	92,4	66,3	67,8	79,5	102,0	95,5
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	273,8	235,4	258,3	263,2	276,2	275,9
	s	73,2	72,8	67,2	72,2	70,9	71,0
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	220,4	173,0	177,5	213,3	260,8	276,9
	s	29,3	25,9	39,9	77,9	58,1	73,1

4. Thrombozytenaggregation nach BORN (21,22)

A) Aggregationsphase n=25

1.1 A_{max} bei 2 µ mol ADP (in %)

		praeop.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	37,40	10,40	23,56	29,36	31,29	33,96
	s	18,18	5,60	11,19	11,00	14,36	13,59
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	47,68	22,90	28,88	31,46	34,60	39,20
	s	18,82	21,69	21,03	17,91	17,65	19,08
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	53,73	24,26	33,08	36,95	49,46	53,06
	s	16,69	17,38	20,24	20,26	25,51	23,31

1.2 ctg a bei 2 µmol ADP (Verhältniszahl, daher keine Einheit)
n=25

		praeop.	2hpo.	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	8,86	3,16	4,69	7,53	10,28	8,50
	s	2,90	1,46	1,80	2,18	2,73	2,67
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	7,76	3,30	4,79	5,99	8,69	9,12
	s	1,67	1,75	2,36	3,53	2,27	2,19
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	10,06	3,89	6,04	6,97	8,05	10,75
	s	1,90	2,50	2,18	2,51	3,14	1,88

2.1 A_{max} bei 4 µmol ADP (in %) n=25

		praeop.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	61,01	25,62	41,55	51,63	66,93	67,25
	s	13,04	9,46	15,60	12,00	13,12	13,35
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	63,98	21,68	49,40	58,07	69,79	68,41
	s	15,80	6,84	18,49	12,28	14,66	14,61
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	62,70	26,01	42,93	50,51	79,35	64,36
	s	10,95	7,58	9,92	11,68	9,59	10,01

2.2 ctg a bei 4 µmol ADP (n= 25)

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n= 8	$\bar{x}$	13,21	5,11	7,63	9,96	12,82	12,10
	s	2,63	0,89	1,64	1,06	2,50	2,59
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	9,19	4,14	6,63	7,53	9,78	9,71
	s	1,27	1,31	2,43	1,99	2,82	2,36
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	9,77	5,03	7,15	8,68	11,35	10,99
	s	0,94	1,58	1,60	0,73	0,17	0,20

3.1. A_{max} bei 20 µg Kollagen (in %) , n = 25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prol.-phase n=8	$\bar{x}$	94,99	40,05	61,69	86,60	95,16	92,74
	s	7,03	5,99	10,60	8,91	2,33	7,11
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	86,78	43,72	66,97	81,99	91,50	87,78
	s	4,81	8,29	10,05	5,60	5,28	3,90
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	83,10	35,30	55,58	77,47	89,23	82,51
	s	4,56	13,21	8,57	4,55	4,95	5,04

3.2 ctg a bei 20 µg Kollagen (n= 25)

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	12,81	5,59	6,93	9,60	12,76	11,75
	s	1,56	1,63	2,13	1,88	1,56	0,96
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	11,49	5,27	6,81	10,96	11,71	11,33
	s	1,93	1,35	1,37	1,49	0,72	1,62
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	8,98	3,88	5,03	6,35	9,25	9,40
	s	1,99	2,18	1,58	1,84	1,74	2,48

3.3 Lag phase bei 20 µg Kollagen (in sec) n= 25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	61,75	101,63	84,63	73,88	58,63	60,63
	s	11,96	30,55	12,43	9,70	10,57	11,77
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	72,33	95,22	85,33	82,44	64,33	74,67
	s	11,30	23,14	11,40	10,86	9,25	11,09
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	67,25	133,00	117,88	88,13	84,00	67,00
	s	16,56	44,41	67,55	21,03	13,97	17,57

B) Desaggregationsphase :

1.1 D_{max} bei 2µ mol ADP (in %), n=25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	42,52	67,22	60,94	56,80	56,60	56,39
	s	14,92	15,10	13,21	13,27	12,55	11,93
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	41,83	61,68	51,91	49,23	48,24	44,83
	s	19,46	24,50	26,78	29,04	29,36	24,37
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	35,75	60,61	48,76	41,87	43,07	38,79
	s	23,96	17,17	21,16	16,96	19,77	19,08

1.2 ctg b bei 2µmol ADP , n= 25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	0,24	2,26	0,93	0,56	0,20	0,25
	s	0,17	0,84	0,58	0,42	0,19	0,25
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	0,36	1,24	0,49	0,33	0,24	0,37
	s	0,25	0,87	0,61	0,31	0,14	0,26
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	0,39	1,38	0,76	0,53	0,48	0,35
	s	0,25	0,92	0,67	0,52	0,44	0,44

2.1 D_{max} bei 4 µmol ADP (in %), n=25

		prae-op.	2h post OP	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	25,20	73,91	63,77	37,04	13,11	25,62
	s	24,78	10,25	9,54	12,58	12,76	19,21
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	20,91	70,04	53,99	38,48	19,77	22,79
	s	17,53	6,05	10,37	14,80	18,91	17,15
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	21,70	68,99	50,30	31,69	28,32	25,60
	s	21,71	10,79	15,19	22,61	21,24	18,30

2.2 ctg b bei 4 µmol ADP , n=25

		prae-op.	2h post OP	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	0,38	1,72	1,25	0,81	0,26	0,35
	s	0,36	0,77	0,52	0,33	0,33	0,28
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	0,20	0,70	0,50	0,24	0,13	0,29
	s	0,13	0,17	0,14	0,14	0,12	0,13
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	0,28	0,84	0,59	0,39	0,24	0,25
	s	0,28	0,29	0,28	0,34	0,29	0,20

3.1 D_{max} bei 20µg Kollagen(%),n=25

		PRAE - OP.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	1,02	6,36	5,46	10,59	4,84	3,37
	s	2,90	7,66	6,67	10,73	4,32	6,33
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	0,76	4,44	3,73	5,38	9;12	4,23
	s	1,50	6,96	6,78	7,63	17,05	6,35
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	0,00	17,16	3,51	2,96	10,77	1,80
	s	0,00	12,84	5,00	4,35	11,89	3,36

3.2 ctg b bei 20µg Kollagen,n=25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	0,01	0,07	0,06	0,08	0,03	0,03
	s	0,03	0,08	0,08	0,09	0,05	0,05
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	0,03	0,13	0,04	0,03	0,02	0,04
	s	0,06	0,04	0,07	0,04	0,04	0,06
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	0,00	0,16	0,03	0,05	0,13	0,05
	s	0,00	0,38	0,07	0,07	0,12	0,07

5. Faktor XIII (Fibrinstabilisierender Faktor) in %

n=25

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase n=8	$\bar{x}$	111,3	62,5	68,7	88,8	98,8	101,3
	s	12,5	12,8	16,4	11,3	11,3	8,4
Sekret.-phase n=9	$\bar{x}$	108,9	55,6	70,0	88,9	98,9	104,4
	s	10,5	15,1	17,3	7,8	9,3	8,8
Post-meno-pause n=8	$\bar{x}$	110,0	63,7	66,7	90,0	101,3	107,5
	s	10,7	20,7	17,7	9,3	12,5	10,4

6. TEG - Ma - Wert in mm

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase	$\bar{x}$	55,5	47,0	51,4	52,8	56,6	57,3
	s	5,5	3,3	6,3	4,9	4,7	4,9
	n	6	3	6	4	4	3
Sekret.-phase	$\bar{x}$	57,7	48,1	51,0	54,3	58,6	61,2
	s	5,9	4,3	6,1	2,4	2,7	5,2
	n	6	3	3	3	5	5
Post-meno-pause	$\bar{x}$	57,0	46,3	49,5	51,6	57,3	57,0
	s	7,9	4,2	4,7	3,3	3,6	5,3
	n	3	6	4	4	3	5

7. TEG - r-Wert (in Sekunden)

		prae-op.	2hpost OP	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Prolif.-phase	$\bar{x}$	658	576	585	608	654	643
	s	126	85	66	84	121	90
	n	3	4	4	5	5	3
Sekret.-phase	$\bar{x}$	623	533	552	626	640	623
	s	136	117	72	85	103	86
	n	6	4	3	5	4	6
Post-meno-pause	$\bar{x}$	680	556	570	632	683	676
	s	113	113	46	58	75	76
	n	4	5	3	5	4	5

II) Gesamtaufstellung der paarweisen Vergleiche (Wilcoxontest)

\+ Signifikanz auf dem 5 % Niveau
\- keine Signifikanz

1. Hämoglobin

a.Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2hpost OP		-	-	+	+
2.Tag			-	+	-
3.Tag				+	-
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	+	-
2hpost OP		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2hpost OP		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

2.Hämatokrit

a.Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h post OP		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	+
5.Tag					+

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2hpost OP		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2hpost OP		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

3. Thrombozyten

a. Proliferationsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2hpost OP		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				-	-
5. Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2hpost OP		+	+	+	+
2. Tag			-	-	+
3. Tag				-	-
5. Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2hpost OP		-	-	+	+
2. Tag			-	+	+
3. Tag				-	-
5. Tag					-

4. A_{max} bei 2 µmol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h post OP		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				-	-
5. Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h post OP		+	+	+	+
2. Tag			-	+	+
3. Tag				-	+
5. Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h post OP		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	+
5. Tag					-

5. ctg a bei 2µmol ADP

a.Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		+	-	-	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	+
5.Tag					-

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

6. A_{max} bei 4 µmol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	+	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

7. ctg a bei 4 µ mol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				-	-
5. Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	+
5. Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	+
5. Tag					-

8. A_{max} bei 20µg Kollagen

a. Proliferationsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	+
5. Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	+	+	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	+
5. Tag					+

c. Postmenopause

	2h	2. Tag	3. Tag	5. Tag	8. Tag
praeop.	+	+	-	+	-
2h		+	+	+	+
2. Tag			+	+	+
3. Tag				+	-
5. Tag					+

9. ctg a bei 20µg Kollagen

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

b. Sekretionsstadium

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

10. Lag phase bei 20µg Kollagen

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

b. Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	+	-
2h		-	+	+	+
2.Tag			-	-	+
3.Tag				-	+
5.Tag					-

11. D_{max} bei 2 µmol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		+	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

12. ctg b bei 2 µ mol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		-	+	+	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		+	+	+	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

13. D_{max} bei 4µmol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

14. ctg b bei 4 µmol ADP

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

b. Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	-	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

15 . D_{max} bei 20µg Kollagen

a. Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c. Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	-	-	-	-
2h		+	+	-	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

16. ctg b bei 20µg Kollagen

a.Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	-	-	-	-	-
2h		-	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

17. Faktor XIII

a.Proliferationsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

b.Sekretionsphase

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

c.Postmenopause

	2h	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
praeop.	+	+	+	-	-
2h		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

(1) A b e r g, M., S.E.Bergentz,U.Hedner

The effect of dextran on the lysability of ex vivo thrombi.
Ann.Surg. 181 , 342 - 345 , (1975)

(2) A b e r g, M., S.E.Bergentz,U.Hedner

Antithrombotic effect of hemodilution with dextran.Studies on the mechanism of action.
Intentional Hemodilution,Bibl.Haematol., ed.by K.Messmer and H.Schmid-Schönbein, 41 , 125 - 132 , (1975)

(3) A g g e l e r , P.M., M.Kosmin

Anticoagulant prophylaxis and treatment of venous from thromboembolic disease.
Thrombosis.Edited by S.Sherry,K.M.Brinkhous E.Genton.Washington DC.National Academy of Sciences, 639 - 689 , (1969)

(4) A h n e f e l d,F.W.,K.Steinbereithner

Zusammenfassung der Diskussion zum Thema: Indikation,Wirkung und Nebenwirkung kolloidaler Volumenersatzmittel.
in: Klinische Anästhesie und Intensivtherapie Band 9 :Indikation,Wirkung und Nebenwirkungen kolloidaler Volumenersatzmittel.
Hrsg.: F.W.Ahnefeld,H.Bergmann,C.Burri, W.Dick,M.Halmagyi,E.Rügheimer
Springer , 92 - 103, (1975)

(5) A p p e l , W.

Chemie und Biochemie klinischer Dextrane, 100 Jahre Dextran.
in: Macrodex 6%,Rheomacrodex 10%,Chemie-Pharmakologie-Klinik.
Vorträge gehalten auf dem Dextran-symposium in Krems/Öst. 1969.
Hrsg.: Knoll AG,Ludwigshafen , 7-28,(1969)

(6) A r d e l t,W. , A.Dittrich,H.Bolze
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe in der operativen Gynäkologie der alten Frau.
Geburth.u.Frauenheilk. 34 , 664-669,(1974)

(7) A r f o r s,K.E., H.C.Hint,F.N.McKenzie, N.A.Matheson,E.Svensjö

The effect of dextran and heparin on platelet reactivity in vivo.
Bibl.anat.(Basel),1971, 348-351, (1971)

(8) A r t u r s o n, G. and G.Wallenius

The renal clearence of dextran of different molecular sizes in normal humans.
Scand.J.clin.Invest. 16 , 81-86, (1964) .

(9) B a c h ,H.G. und H.Graeff

Klinische Daten zur Wirksamkeit des niedermolekularen Dextrans.

Geburtsh.u.Frauenheilk. 24, 506-517,(1964)

(10) B a r n h a r t,M.J., R.T.Walsh,J.A.Robinson

A three-dimensional view of platelet responses to chemical stimuli.

Ann.N.Y.Acad.Sci., 201 , 360-390 , (1973)

(11) B e c k,E., F.Duckert, M.Ernst

The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroplasts in vitro and wound healing.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) , 6, 485 - 491 , (1961)

(12) B e c k e r, J. and B.Schampi

The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs.A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electric calf-muscle stimulation.

Acta Chir.Scand. 139 , 357 - 367,(1973)

(13) B e c k e r, W., F.W.Gierhake,H.G.Schwick

Die immunologische Bestimmung des Faktor XIII.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 34, 15, (1969)

(14) B e r g e n t z , S.-E.

Klinische Anwendung von Dextranen .

in : Macrodex 6%,Rheomacrodex 10 %,Chemie-Pharmakologie-Klinik.
Vorträge gehalten auf dem Dextransymposium in Krems/Öst. 1969 .

Hrsg.: Knoll AG,Ludwigshafen , 117- 133,(1969)

(15) B i e l,H., H.Bohn,H.Ronneberger,O.Zwisler

Beschleunigung der Wundheilung durch Faktor XIII der Blutgerinnung.

Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.) 21 ,1429-1430,
(1971)

(16) B l o o m , W.L. , D.S.Harmer,M.F.Bryant, S.S.Brewer

Coating of vascular surfaces and cells. A new concept in prevention of intra - vascular thrombosis.

Proc.Soc.exp.Biol.à Med. 115,384-386,(1964)

(17) B o h n , H.

Isolierung und Charakterisierung des fibrinstabilisierenden Faktors aus menschlichen Thrombozyten.

Thrombos.Diathes.haemorrh. 23,455-468,(1970)

(18) B o h n , H. und H.Haupt

Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti aktor XIII-Serum.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.)19,309-315
(1968)

(19) B o n n a r ,J. and J.Walsh

Prevention of thrombosis after pelvic surgery by british dextran 70.
The Lancet I, 614 - 616, (1972)

(20) B o r g s t r ö m,S.,L.E.Gelin,B.Zederfeldt

The formation of vein thrombi following tissue injury.An experimental study in rabbits.
Acta Chir.Scand. Suppl.247 ,1-36 (1959)

(21) B o r n , G.V.R.

Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.
Nature (London) 194 , 927 - 929 , (1962)

(22) B o r n , G.V.R., M.J.Cross

The aggregation of blood platelets.
J.physiol.(London) 168, 178 - 195 , (1963)

(23) B r a u n s t e i n e r,H. und F.Holzknecht

Thrombose- und Embolieprophylaxe mit Antikoagulantien.
Hippokrates 36 , 631 - 637 , (1965)

(24) B r e d d i n , K.

Welche Verfahren haben sich bewährt: Antikoagulantien,Dextrane,Frühmobilisation?

Med.Welt 27 ,1238 - 1241 , (1976)

(25) B r i e l, R.C.,S.Kunz,E.Kidess

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thromboembolieprophylaxe mit Dextran60.

I.Mitteilung:Die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion.
II.Mitteilung:Veränderung von Gerinnung und Fibrinolyse

Die Infusionstherapie, im Druck (1977)

(26) B r y a n t ,M.F.,W.L.Bloom,S.S.Brewer

Use of dextran in preventing thrombosis of small arteries following surgical trauma.

J.Med.Assoc.Georgia, 50 ,580-583,(1961)

(27) B r y a n t,M.F.,W.L.Bloom,S.S.Brewer

Study of the antithrombotic properties of dextrans of large molecular weight.

J.Cardiovasc.Surg. 5 , 48 - 52 , (1964)

(28) B u r c k h a r d t ,H.,G.Röll

Die kombinierte Thromboseprophylaxe. Untersuchungen zur Kombination von Antikoagulantientherapie mit plättchenaggregationshemmenden Medikamenten.

Med.Welt. 25 , 867 - 869 , (1974)

(29) B y g d e m a n S.

Experimental studies on the anti-thrombotic effect of dextran.

Acta Chir.Scand. Suppl. 387,44-49,(1968)

(30) B y g d e m a n , S. and R.Eliasson

Effect of dextran in vitro on the adenosine diphosphate induced adhesiveness of human blood platelets.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 15, 436 - 441 , (1966)

(31) B y g d e m a n ,S. and R.Eliasson

Effects of dextran on platelet adhesiveness and aggregation.

Scand.J.Clin.Invest. 20 , 17 - 23, (1967)

(32) B y g d e m a n, S. and O.Johnsen

Effects of dextran on platelet function.

Acta Med.Scand. 190 ,249 - 252,(1971)

(33) C o o p l a n d , A.,N.Alkjaersig,A.P.Fletcher

Reduction in plasma factor XIII(fibrin stabilizing factor)concentration during pregnancy.

J.Lab.Clin.Med. 73 , 144 - 153, (1969)

(34) C r o n b e r g , S., B.Robertson,I.M.Nilsson, J.E.Nilehn

Suppressiv effect of dextran on platelet adhesiveness.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 16, 384 - 394, (1966)

(35) D a v i e s,N.E.,G.Wilmer ,S.S.Brewer

The effects of coumarins on the clotting mechanism.

J.Med.Ass.Georgia 50 ,234-238,(1961)

(36) D i c k , W., P.Matis , W.Mayer

Ergebnisse einer alternierenden Antikoagulantienprophylaxe.

Chirurg 32 , 443-446,(1961)

(37) D i e s f e l d H.J.

Beitrag zur Antikoagulantienbehandlung des Herzens.

Ärztl.Praxis 15 ,517 - 521,(1963)

(38) D u c k e r t F.

Importancs physiologique du facteur stabilisant la fibrine(facteur XIII).

Schweiz.Med.Wschr. 104 ,1342-1347,(1974)

(39) D u c k e r t, F., E.Jung,D.H.Shmerling

A hithero undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 5, 179 - 186,(1960)

(40) D u g d a l e,M,J.D.Nofzinger,F.Murphey

Some effects of low molecular weight dextran on coagulation.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 15, 118 - 130 , (1966)

(41) E i c h l e r , J. and G.Stephan

The effects of plasma substitutes on coagulation.

Bibl.haemat. 33 , 452 - 456, (1969)

(42) E i k e n , O.

Thrombotic occlusion of experimental grafts as a funtion of the regional blood flow.

Acta Chir. Scand. Suppl. 121 , 410-419, (1961)

(43) E l i a s s o n , R.

The influence of dextrans on hemostasis and thrombus formation.

Acta Acad.Regiae Scient.Upsaliensis 12, 77 - 90 , (1969)

(44) E r n s t , C.B., W.J.Frey,R.O.Kraft, M.S.DeWeese

The role of low molecular weight dextran in the management of venous thrombosis.

Surg.Gynaecol.Obstet. 119,1243-1247, (1964)

(45) E v a r t s , M.Ch. and E.I.Feil

Thromboembolism after elective surgery of the hip .

Orthop.Clin.North Am.,Vol. 2 ,167-174, (1971)

(46) E w a l d,R.A.,J.W.Eichelberger,A.A.Joung, H.J.Weiss,H.W.Crosby

The effect of dextran on platelet factor 3 activity.

Transfusion(Philad.) 5,109-119,(1965)

(47) F i s c h e r,M. und H.Wimmer

Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch niedermolekulares Dextran.

Xth Congress of the International society of blood transfusion.Stockholm, Abstracts 13 - 14 , (1964)

(48) F l a n c,C.,V.V.Kakkar,M.B.Clarke

The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen.

Brit.J.Surg. 55, 742 - 747,(1968)

(49) F ü r s t e n b e r g,H.S.,B.Schneider, G.Diamantopoulos

Aseptische Wundheilungsstörungen und Faktor-XIII-Mangel p.o. .

Die gelben Hefte 15,114-117,(1975)

(50) G i e r h a k e ,F.W.,N.Papastavrou, K.Zimmermann,H.Bohn,H.G.Schwick

Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor-XIII-Substitution. Ergebnisse eines Doppelblindversuches.

Dtsch.Med.Wschr. 99 ,1004-1009,(1974)

(51) G i e r h a k e,F.W.,W.Volkmann,W.Becker , H.G.Schwick

Faktor-XIII-Konzentration und Wundheilung.

Dtsch.Med.Wschr. 95 ,1472-1475,(1970)

(52) G r a y , I.

Metabolism of plasma expanders studied with carbon-14-labelled dextran.

Amer.J.Physiol. 174,462-465,(1953)

(53) G r o t h , C.G.

The effect of infused albumin and rheomacrodex on factors governing the flow properties of the human blood.

Acta Chir.Scand.Suppl. 131 ,290-297,(1966)

(54) G r u b e r , U.F.

Dextran and the prevention of postoperative thromboembolic complications.

Surg.Clin.North Am. 55 ,679-696, (1975)

(55) G r u b e r, U.F.,F.Duckert,R.Fridrich, J.Torhorst, J.Rem

Prevention of postoperative thrombo - embolism by dextran 40,low doses of heparin,or xantinol nicotinate.

The Lancet I, 207 -210 , (1977)

(56) G r u b e r, U.F.,V.Sturm,J.Rem,N.Schaub, W.W.Rittmann

The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications.

Intentional Hemodilution,Biblthca Haemat. No. 41 ,ed by K.Messmer and H.Schmid-Schönbein, 98 - 124 ,Karger(Basel), (1975)

(57) H a r r i s ,W.H.,E.W.Salzman,R.W.DeSanctis

The prevention of thromboembolic disease by prophylactic anticoagulation:A controlled study in electiv hip surgery.

J.Bone Joint Surg.(Am.) 49,81-89,(1967)

(58) H a r t e r t, H.

Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie,einem neuen Untersuchungsverfahren.

Klin.Wschr. 26 , 557-583,(1949)

(59) H e y, D.,H.Ditter,E.-D.Berndt,H.Neuhof

Die Beeinflussung der kollageninduzierten Plättchenaggregation durch verschiedene Plasmaersatzmittel.

Med.Welt 24 ,1167 - 1170,(1973)

(60) H i n t , H.

Pharmakologie von Dextranen.

in:Macrodex 6%,Rheomacrodex 10%,Chemie-Pharmakologie-Klinik.Vorträge gehalten auf dem Dextransymposium in Krems/Öst. 1969.

Hrsg.:KnollAG,Ludwigshafen, 29-49,(1969)

(61) H o a k,J.C.,W.E.Connor,E.D.Warner, J.R.Carter

The antithrombotic properties of coumarin drugs .

Ann.Intern.Med. 54 ,73 - 81,(1961)

(62) H o h l w e g - M a j e r t,P., U.Stosiek

Untersuchungen zur postoperativen Thromboseprophylaxe.
Geburtsh. u.Frauenh. 34 ,966-969,(1974)

(63) H o s e n f e l d,D. , N.Kaiser

Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen.
I.Mitteilung.

Med.Welt 20, 286 - 288,(1969)

(64) H u t t u n e n , H.J.,M.A.K.Mattila, J.Hakalehto,K.Kettunen,V.Rehnberg,M.Babinski

Single infusion of dextran in the prophylaxis of postoperativ deep venous thrombosis.

Ann.Chir.Gynaec.Fenn.,60,119-122,(1971)

(65) J a n s e n, H.

Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation.

Acta Chir.Scand.,Suppl.427,27-47,(1972)

(66) J o h n s s o n, S.R., S.Bygdeman,R.Eliasson

Effect of dextran on postoperative thrombosis.

Acta Chir.Scand.,Suppl. 387,80-82,(1968)

(67) J ü r g e n s , J.

Indikation und Überwachung der Antikoagulantientherapie.

Internist 1 , 242-250, (1960)

(68) K a k k a r, V.V.,A.N.Nicolaides,E.S.Field

Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis.

Lancet II, 669-671, (1971)

(69) K a k k a r, V.V.,J.Spindler,P.T.Flute

Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis.

Lancet II, 101-106,(1972)

(70) K o e k e n b e r g, L.J.L.

Experimental use of macrodex as a prophylaxis against postoperative thromboembolisme.

Bull.Soc.Int.Chir. 21,501-512,(1962)

(71) K o r v a l d,E.,E.J.Storen,A.Ongre

Simultaneous use of warfarin-sodium and dextran 70 to prevent postoperative venous thrombosis in patients with hip fractures. A controlled trial.

J.Oslo City Hosp. 23, 25-34,(1973)

(72) K o n o l d , P. und K. Lüders

Postoperative Thromboseprophylaxe und -therapie.Ergebnis einer Umfrage.

Med.Welt 23 , 726 - 729,(1972)

(73) K r z y w a n e k , H.J.

Was leisten klinische Methoden zur Früherkennung von Thrombosen und bei klinischen Prüfungen zur Thromboseprophylaxe ?

Med. Welt 27, 1232 - 1234 ,(1976)

(74) L a m b i e,J.M.,D.C.Barber,D.P.Dhall, N.A.Matheson

Dextran 70 in prophylaxis of post-operative venous thrombosis.A controlled trial.

Brit.Med.J. 2 ,144-145,(1970)

(75) L a n g r e h r,D.,C.Singbartl,R.Neuhaus

Nebenwirkungen nach Dextran- und Gelatinepräparaten in der Infusionstherapie.Klinische Erfahrungen mit der anaphylaktoiden Sofortreaktion.

in: Klinische Anaesthesie und Intensivtherapie.

Band 9:Indikation,Wirkung und Nebenwirkungen kolloidaler Volumenersatzmittel.

Hrsg.:F.W.Ahnefeld,H.Bergmann,C.Burri, W.Dick,M.Halmagyi,E.Rügheimer

Springer , 73-87, (1975)

(76) L e w i s ,D.H. und H.Jansen

The effect of dextran 40 on venous flow changes in the legs induced by abdominal operations.

Br.J.Surg.60, 312-313,(1973)

(77) L ü d e r s,K.,G.Konold,G.Otten,L.Koslowski

Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte,prospektive Untersuchung zum Vergleich einer Thromboembolieprophylaxe mit Antikoagulantien(Heparin-Marcumar) und Dextran 60 (Macrodex).

Der Chirurg 44 , 563-569,(1973)

(78) L u d w i g , H.

Antikoagulantien in der Schwangerschaft und im Wochenbett.

Geburtsh. u. Frauenh. 30, 337-347,(1970)

(79) L u n d s g a a r d - H a n s e n , P.

Nebenwirkungen von Plasmaersatzmitteln.
Praxis 58, 103-108, (1969)

(80) L u t z , H.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von kolloidalen Bluflüssigkeitsersatzmitteln im Entblutungsschock beim Hund.
Z.ges.exp.Med. 146,383-396, (1968)

(81) M a r k t l,W. und B.Rudas

The effect of factor XIII on wound granulation in the rat.
Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 32, 578-581, (1974)

(82) M a t i s,P.,P.Pauschinger,H.Fischer

Bedeutung und Bekämpfung der postoperativen Zirkulationsverlangsamung in der unteren Extremität.
Med.Welt 24,349-352,(1973)

(83) McCarthy,T.G.,J.McQueen,F.D.Johnstone, J.Weston,S.Campbell

A comparison of low dose subcutaneous heparin and intravenous dextran 70 in the prophylaxis of deep venous thrombosis after gynaecological surgery.
The J.Ostet.Gynaec.Brit.Commonw., Vol 81, 486 - 491 (1974)

(84) M i l l e r , H.

Früh- und Spätthromboembolieprophylaxe bei abdominalen Hysterektomien. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen.

Dissertation,Tübingen (1978)

(85) M u z a f f a r,T.Z.,A.L.Stalker, W.A.J. Bryce , D.P.Dhall

Structural alterations in fibrin clots with dextran.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.) 28 257-267, (1972)

(86) N e u h o f ,H., E.-D. Berndt,H.Ditter,D.Hey

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Plasmaersatzmittel auf das Gerinnungssystem.

Anaesthesist 23 , 21-29, (1974)

(87) N i l s s o n, I.-M. and O.Eiken

Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism.

Thrombos.Diathes.haemorrh.(Stuttg.), 11, 38 - 50 , (1964)

(88) N u s s b a u m,M. and B.S.Morse

Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases.

Blood 23 , 669 - 678, (1964)

(89) P e t e r , K.

Die klinische Anwendung der präoperativen Hämodilution.

in Knoll aktuell 50, 3 - 10,(1975)

(90) P o p o v - Č e n i ć , S.

Gezielte prophylaktische und therapeutische Antikoagulantienbehandlung in der Chirurgie.

Med.Klinik 61 , 1186 - 1189,(1966)

(91) R a s c h e,H., M.Dietrich,V.Hiemeyer

Untersuchungen über die Faktor-XIII - Aktivität im Plasma bei Leukämie.
Klin.Wschr. 50 ,1017-1019, (1966)

(92) R i c k , W.

Klinische Chemie und Mikroskopie.
2.neubearbeitete Auflage
Springer, 47-49 und 55-56, (1973)

(93) R i n g,J.,J.Seifert,K.Messmer,W.Brendel

Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwendung von Plasmaersatzmitteln.

in: Klinische Anaesthesie und Intensivtherapie.

Band 9: Indikation,Wirkung und Neben - wirkung kolloidaler Volumenersatzmittel.

Hrsg.:F.W.Ahnefeld,H.Bergmann,C .Burri, W.Dick,M.Halmagyi,E.Rügheimer
Springer, 58-72, (1975)

(94) R o t h m a n,S., E.Adelson,A.Schwebel, R.D.Langdell

Adsorption of carbon-14-dextran to human blood platelets and red blood cells in vitro.

Vox Sang. 2 , 104-109, (1957)

(95) S a l z m a n,E.W.,W.H.Harris,R.W.DeSanctis

Anticoagulation for prevention of thromboembolism following fractures of the hip.

N.Engl.J.Med. 275,122-130, (1966)

(96) S a l z m a n,E.W., W.H.Harris,R.W.DeSanctis

Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function.

N.Engl.J.Med. 284, 1287-1292,(1971)

(97) S c h a r r e r,J. und A.M.Ehrly

Thromboseprophylaxe mit Dextranen.

Therapiewoche 25, 1640-1646,(1975)

(98) S c h m i t t, H.E.

Klinische und röntgenologische Diagnostik bei akuter tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose.

Med.Welt 27, 1228-1229, (1976)

(99) S c h ö n d o r f,T.H. und D.Hey

Aussagekraft von Kontrollmethoden zur postoperativen Überwachung einer Aspirin- und Heparinmedikation.

Münch.Med.Wschr. 119,119-122,(1977)

(100) S e v i t t,S. and N.G.Gallagher

Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients:a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middleaged and elderly patients with fractured necks of femur.

Lancet II, 981 - 989, (1959)

(101) S h a r n o f f,J.G. and M.Rosenberg

Effects of age and immobilization of the incidence of postoperative thrombo-embolism.
Lancet I ,845-846, (1964)

(102) S k i n n e r,D.B. and E.W.Salzman

Anticoagulant prophylaxis in surgical patients.

Surg.Gynaecol.Obstet.125,741-746,(1967)

(103) S t u r m,V. und U.F.Gruber

Wert der Cumarinderivate zur Thrombo-embolieprophylaxe in der Chirurgie,Ortho-pädie und Gynäkologie.

Schweiz.Med.Wschr. 104,1507-1516,(1974)

(104) T h i e s,H.A.,H.Busch,G.Koch,R.Wendebourg

Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe des Platzbauches .

Med.Welt 18, 320-329,(1967)

(105) V i r c h o w, R.

Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie.Bd. I

Enke Verlag,Erlangen, S.158,(1854)

(106) W a l k l e y,J.W.,J.Tillman,J.Bonnar

The persistence of dextran 70 in blood plasma following its infusion during surgery,for prophylaxis against thromboembolism.

J.Pharm.Pharmacol.28, 29-31,(1976)

(107) W e b e r, E.

Pharmakologie der Aggregationshemmer.

Med.Welt 27 ,1217-1221,(1976)

(108) W e i s s,H.J.

The effect of clinical dextran on platelet aggregation,adhesion,and ADP-release in man:In vivo and in vitro studies.

J.Lab.Clin.Med. 69,37-46,(1967)

(109) W e s s l e r,S.,R.E.Kleiger,J.Cornfield

Coumarin therapie in acute myocardial infarction.
Arch.Intern.Med. 134,774-779,(1974)

(110) W r i g h t,H.P.,S.B.Osborn,D.G.Edmonds

Effect of postoperative bedrest and early ambulation on the rate of venous blood flow.

Lancet I , 22-26 , (1951)

Herrn Prof.Dr.med.H.A. H i r s c h danke ich für sein Interesse und für die freundliche Genehmigung, diese Untersuchungen in der Frauenklinik der Universität Tübingen durchführen zu können.

Herrn Prof.Dr.med. E. K i d e s s danke ich für die Bereitstellung des Themas und für die ausdauernde, geduldige und engagierte Hilfe bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Dr. R.Rietsch vom Institut für medizinische Biometrie (Leiterin: Frau Prof.Dr.Geppert) möchte ich für die Beratung und Hilfe bei den statistischen Berechnungen danken.

Frl.B.Dieter und Frl. J.Leipold danke ich herzlichst für die Einführung in die jeweiligen Labortechniken.

Herrn Dr.R.Briel sei für die Beratung in labor - technischen Details und für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen gedankt.

L E B E N S L A U F

Am 25.Dezember 1951 wurde ich, Alfred P r e i s n e r , als Sohn des Franz Preisner und der Helene Preisner in M ü n c h e n geboren.

Im Herbst 1958 trat ich in die Volksschule IV in München 13 ein und wechselte am 20.1.1960 in die Knabenschule Landsberg/Lech über.

Im Herbst 1963 trat ich in das Dominikus-Zimmermann-Gymnasium in Landsberg/Lech über, wechselte am 4.11.1968 in das Johannes-Kepler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt und schloß das Gymnasium am 13.6. 1972 mit dem Abitur ab.

Am 15.10.72 begann ich mein Medizinstudium an der Universität T ü b i n g e n .Dort legte ich im August 1974 die Ärztliche Vorprüfung ab. Ebenfalls an der Universität Tübingen bestand ich im August 1975 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1977 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Danach absolvierte ich mein Praktisches Jahr am Katharinenhospital in Stuttgart in den Fächern Innere Medizin und Chirurgie und am Olgahospital(Stuttgart) im Fach Kinderheilkunde. Am 16.10.78 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.